FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

N° 254

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

21 AVR 1948

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Georges-Pierre DIACONO

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

Ancien Elève de l'Institut Pasteur.

Né le 1er décembre 1918, à Sousse (Tunisie)

Contribution à l'étude du réticulosarcome de l'amygdale

Ses rapports avec la réticulosarcomatose lymphoïde

Président : M. HARVIER, *Professeur.*

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Georges-Pierre DIACONO

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

Ancien Elève de l'Institut Pasteur.

Né le 1er décembre 1918, à Sousse (Tunisie)

Contribution à l'étude du réticulosarcome de l'amygdale

Ses rapports avec la réticulosarcomatose lymphoïde

Président : M. HARVIER, *Professeur.*

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... **Léon BINET.**
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR..... **Jean VERNE.**

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ff OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	ff MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.), CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin).
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (Guy).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^lle J. LEVY (*Pharmacologie*) OLIVIER (*Anatomie*)

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N... ff DEBEYRE
Anatomie patholog.	DELARUE. M^lle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.

	MM.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto - rhino - laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT L. C.
Pathologie chirurg.	FEVRE. HUGIER. LEGER. MERLE D'AUBIGNÉ. PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérim.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.) FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY.

	MM.
Pathologie médicale	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien)

	MM.
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch, d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.
	COSTE.

	MM.
Clinique médicale	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. - CHARGÉS DE COURS

Radiologie ..... LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

LE DOCTEUR H. DIACONO

Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie,
Inspecteur des Laboratoires de Tunisie,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Je te dois tout. Ma plus chère ambition est de me montrer digne de ton exemple.

A MA MERE

En témoignage de mon immense tendresse.

A MA FEMME

Tu as partagé mes joies et aussi mes doutes et mes peines. Tendrement unis, avec confiance, nous continuons notre route.

A MES ENFANTS JEAN-MARIE ET ELISABETH

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Cochin,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

En remerciement du très grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL CHEVALLIER

Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin de l'Hôpital Brossais,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui, après m'avoir accueilli dans son service, m'a inspiré le sujet de cette thèse et guidé dans sa rédaction. Qu'il me soit permis de lui exprimer, avec ma respectueuse admiration, ma profonde reconnaissance pour tout ce que je dois à son précieux enseignement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGES

Monsieur le Professeur Emile SERGENT
(In memoriam)

Monsieur le Professeur MATHIEU

Monsieur le Docteur René BÉNARD

Monsieur le Professeur LARDENNOIS
(In memoriam)

EXTERNAT

Monsieur le Docteur Louis BAZY

Monsieur le Docteur ECALLE

Monsieur le Docteur WEISSENBACH

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Monsieur le Professeur agrégé Paul CHEVALLIER

A MES MAITRES A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS

Monsieur le Docteur DUJARRIC DE LA RIVIERE

Monsieur le Docteur DUMAS

Monsieur le Docteur LAPORTE

Monsieur le Docteur J. MALLARMÉ

INTRODUCTION

« Les ganglions lymphatiques, l'appareil lymphoïde des muqueuses du tube digestif, la moelle, la rate sont en communication constante par l'intermédiaire des organes vasculaires auxquels ils sont annexés, et leurs altérations irritatives ont la plus grande tendance à se montrer diffuses et similaires... Dans les états hyperplasiques, cette tendance est encore plus prononcée, d'où la fréquence extrême des hyperplasies et des néoplasies multiples de ces organes : adénopathies polyganglionnaires, hypertrophie simultanée des ganglions et des organes lymphoïdes du tube digestif, etc... Il en résulte des formes pathologiques singulièrement difficiles à classer dans le cancer ou dans les hyperplasies diffuses car les critériums de la malignité, qui nous ont servi pour toutes les autres variétés de tumeurs, se trouvent ici en défaut en raison des propriétés même des tissus intéressés ». Ainsi s'exprime MÉNÉTRIER en traitant des néoplasies des organes et tissus hématopoïétiques.

Un exemple particulièrement démonstratif de l'allure spéciale de ces néoplasies est fourni par l'étude du réticulosarcome des organes lymphoïdes dont la tendance à la généralisation est soulignée par tous les auteurs.

Nous avons pu, tout récemment, dans le service hospitalier de notre maître le Professeur Paul Chevallier, observer un cas de ce genre. Il s'agissait d'un réticulosarcome de l'amygdale qui, dès le premier examen, coexistait avec une atteinte diffuse et importante du système ganglionnaire périphérique. Nous avons recherché dans la littérature médicale les observations comparables à la nôtre. Nous n'avons retenu que les publications offrant toutes garanties d'authenticité, dont quatre observations assez récentes dont nous donnons par ailleurs un résumé détaillé (observation n° 2 empruntée à la thèse d'Adam (1934) ; observation n° 3 publiée en 1939 par MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Mme Laur ; observation n° 4 publiée par Bassal (1932), et enfin une observation de Firket (1929), que nous citons page 34). Dans tous ces cas, comme dans celui que nous rapportons (observation n° 1), la lésion amygdalienne, bien que fonctionnellement la plus importante, n'est qu'un élément d'une atteinte plus ou moins généralisée des organes lymphoïdes par le processus sarcomateux.

Ainsi, la généralisation de cette néoplasie peut être non seulement un phénomène évolutif, mais aussi coïncider avec le début clinique de l'affection.

Nous basant sur ces faits, nous réservons, à côté des formes pures, localisées de la maladie, une place assez large aux formes généralisées et en particulier aux formes généralisées d'emblée.

TERMINOLOGIE

Le terme de réticulosarcome, que nous employons, est celui qui a été proposé par OBERLING en 1928. Nous allons montrer la raison de ce terme et aussi sa faiblesse.

1) Les faits dont il s'agit commencèrent d'être connus lorsque prit son essor l'anatomie pathologique des organes lymphoïdes et, en particulier, celle des ganglions.

Dans les adénopathies malignes, VIRCHOW, en 1863, distingue celles qui s'accompagnent d'invasion du sang par les cellules lymphoïdes, c'est-à-dire les leucémies *(leucémies lymphatiques)* et celles qui ne s'accompagnent pas d'un sang leucémique : ces dernières, il les appela *lymphosarcomes*.

Nombre d'auteurs eurent alors tendance à faire rentrer, dans le cadre des lymphosarcomes, toutes les grosses adénopathies chroniques d'allure non inflammatoire.

2) La première tâche des observateurs fut de distraire de ce cadre les adénopathies indiscutablement infectieuses (« Adénies infectieuses «, de BARD et GUILLERMET, « Tuberculose hypertrophique des ganglions lymphatiques », de ASKANAZY, SABRAZES et DUCLION).

La seconde tâche fut d'en distraire aussi les macropolyadénopathies chroniques qui, par leur structure anatomique, se placent entre les néoplasies et les processus inflammatoires banaux (maladie de HODGKIN ou lymphogranulomatose maligne de PALTAUF et STERNBERG 1898 — et plus récemment, sarcoïde ou lymphogranulomatose bénigne de SCHAUMANN).

3) Le terrain ainsi déblayé, il reste en présence les *leucémies lymphatiques* et les *lymphosarcomes.*

Les auteurs s'efforcent alors de bien distinguer les deux variétés d'affection, tant par la clinique que par l'anatomie et par l'association de la clinique et de l'anatomie. De cette période datent les travaux remarquables de KUNDRAT (« Lymphosarcomatose de Kundrat » à évolution locale extensive dans les tissus voisins et volontiers ulcéreuse), les recherches histopathologiques de REED (1902), de DOMINICI et RIBADEAU-DUMAS, de SABRAZES, etc...

Mais bientôt s'accumulent les faits qui tendent à faire tomber la barrière entre les lymphosarcomes et les leucémies. En 1908, STERNBERG décrit une « *leucosarcomatose* » à formule sanguine leucémique. Et, après 1914, la pratique plus fréquente de la ponction et de la biopsie ganglionnaire, multiplie les cryptoleucoses, c'est-à-dire les leucoses à formule sanguine non leucémique.

Il apparaît alors nettement que la formule sanguine ne constitue qu'un critérium imparfait de la classification des néoplasies ganglionnaires primitives.

4) Les recherches anatomopathologiques rebondissent lorsque se répand la conception nouvelle du tissu lymphoïde, que fait triompher Aschoff (1913-1914). Au lieu de considérer un tissu actif, formé de lymphocytes et de dérivés des lymphocytes logé dans un tissu inactif, le réticulum, on admet que le « tissu réticulo-endothélial » est aussi générateur de globules blancs que le tissu lymphocytaire et que, par conséquent, les organes lymphoïdes présentent à considérer non pas un, mais deux chefs de file : la *cellule lymphocytaire* d'une part, la *cellule réticulaire* d'autre part.

Il s'imposait donc de distinguer, parmi les lymphosarcomes (c'est-à-dire les lymphoïdosarcomes) ceux qui sont « *à cellules lymphocytaires* » et ceux qui sont « à *cellules réticulaires* ». C'est ce qui fut fait en 1916, en Amérique, par Ghon et Roman. (Il est à noter que, pour ces auteurs, la cellule réticulaire peut donner l'aspect cellulaire classiquement appelé lymphoblaste). Alors les publications se multiplient sur les proliférations réticulaires sarcomateuses du tissu lymphoïde (Silhol et Rouslacroix, 1924 ; Goormaghtigh, 1925 ; Oberling, 1928, qui propose d'appeler réticulosarcome le sarcome d'Ewing et les autres sarcomes du tissu réticulo-endothélial). Les travaux s'accumulent, qui démontrent que le lymphoïdosarcome à lymphocytes, ou lymphosarcome, est exceptionnel et que les anciens lymphosarcomes sont presque tous des lymphoïdosarcomes à cellules réticulaires, ou réticulosarcomes. Parmi

ceux-ci la plus grande partie sont à éléments tumoraux monstrueux, à noyau très difforme.

Bien entendu, nous ne pouvons discuter ici les formes mixtes et les questions connexes, comme celle de la leucémie à mononucléaires clairs de LION, de la leucémie à monocytes de RESCHAD et SCHILLING.

5) Un fait est acquis : *la plupart des lymphoïdosarcomes* (lymphosarcomes des classiques) *sont dus à la prolifération maligne, non des lymphocytes, mais des grandes cellules claires du tissu lymphoïde.*

Mais *ces cellules doivent-elles être considérées comme des cellules réticulaires,* ainsi que le pensait ASCHOFF ? C'est ce que nie notre maître Paul CHEVALLIER, avec d'autres auteurs comme UNDRITZ, etc... Les cellules réticulaires existent dans le tissu lymphoïde comme partout ; mais les grandes cellules claires en question n'en dérivent pas et forment une série spéciale : série macrophagique (METCHNIKOFF), série histiocytaire (KINOYO), etc... Si cette théorie est exacte, nous ne serons pas surpris que GHON et ROMAN reconnaissent, comme de la série dite réticulaire, une partie des lymphoblastes classiques (ce seraient alors des monoblastes).

Dans un travail sur une forme clinique particulière de lymphoïdosarcome, nous n'avons pas cru devoir changer la terminologie aujourd'hui courante; et plutôt que d'écrire histiocytosarcome ou monosarcome, nous avons conservé le terme de réticulosarcome.

HISTORIQUE DU RETICULOSARCOME DE L'AMYGDALE

Laissant de côté les faits anciens, nous nous bornerons à ceux dont l'étude anatomique et clinique est complète.

— En 1929, JORGE et BRACHETTO-BRIAN présentent un cas de réticulosarcome de l'amygdale coexistant avec un réticulome ganglionnaire et ne négligent aucune technique pour démontrer l'origine réticulo-endothéliale de ces deux tumeurs.

— En 1930, ROULET fait une étude importante sur les réticulosarcomes ganglionnaires et amygdaliens. Il propose le terme de « rethothelsarcome » (le retothelium représentant l'ensemble des cellules fixes du système réticulo-endothélial) et adopte la classification proposée par OBERLING.

Après lui, ADAM (1934) fait une bonne mise au point anatomo-clinique du réticulosarcome des amygdales et des ganglions lymphatiques.

Parmi les travaux les plus importants et les plus récents, citons encore ceux de ARDOIN (1935), OHLSEN et JORGENSON (1940).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Un rappel anatomique et histologique nous paraît tout d'abord indispensable.

Les amygdales, tout comme les follicules clos de l'intestin et les plaques de PEYER, sont des formations lymphoïdes *closes* (ou lympho-épithéliales) annexées au tractus digestif.

Disposées de part et d'autre de l'isthme du gosier, entre les piliers antérieurs et postérieurs, du voile, les *amygdales palatines* ou tonsilles, les seules que nous ayons en vue dans cette étude, entrent dans la constitution du cercle amygdalien de WALDEYER dont elles sont de beaucoup l'élément le plus important.

Histologie.

Elles sont revêtues d'un épithélium du type Malpighien pavimenteux stratifié qui pousse dans la glande une série de diverticules : les *cryptes amygdaliennes*. Sous cet épithélium, continuation de la muqueuse pharyngée, s'étend un tissu lymphoïde très dense qui constitue le *chorion*.

Trois ordres d'éléments entrent dans la constitution de celui-ci :

1° *Des lymphocytes :* ils infiltrent en masse le corps de la glande. Leurs noyaux, très chromatiques et sphériques, sont entourés d'une mince couronne cytoplasmique. Très serrés les uns contre les autres, ils donnent un aspect dense à la préparation. *Les follicules ou nodules lymphoïdes,* assez régulièrement groupés autour des cryptes, émergent de cet infiltrat. Chaque follicule est constitué par une couronne de lymphocytes tassés autour d'un *centre plus clair* constitué par des grandes cellules mononuclées à noyau clair et à cytoplasme abondant. La signification de ces cellules est discutée. Pour Flemming (1918) ce sont des lymphoblastes d'où dérivent les lymphocytes (centres germinatifs). Helmann les considère comme des cellules macrophagiques, des histiocytes, analogues aux cellules dont nous parlons plus loin. Paul Chevallier a la même opinion ; la parenté entre ces cellules et les mononucléaires du sang (dits souvent grands lymphocytes) et les monocytes est très vraisemblable.

2° Autour des follicules, remplissant en partie les cordons, tapissant les tissus, existent de gros éléments souvent polymorphes à noyau assez clair et à cytoplasme étendu. On leur donne le nom de cellules réticulo-endothéliales ou de *cellules endothélioïdes* (Ogata). Elles ont la propriété de fixer intensément les colorants vitaux et possèdent une grande activité macrophagique (système réticulo-endothélial principal d'Aschoff). Elles engendrent aussi les grandes cellules blanches qui passent dans le sang (mononu-

cléaires, monocytes). Quelques auteurs, dont FERRATA et OBERLING, leur attribuent un potentiel hématopoïétique total.

3° Des éléments fixes qui constituent le réticulum de la glande. Ces cellules dites *réticulaires* ont un aspect fusiforme, souvent étoilé et, s'anastomosant les unes aux autres, forment un réseau à mailles assez régulières. Elles doivent leur nom au fait qu'elles contiennent dans leur protoplasme des *fibrilles de réticuline* mises en évidence par la coloration auro-argentique.

Les rapports existant entre cellules réticulaires et cellules endothélioïdes ont fait l'objet de nombreuses discussions. ASCHOFF, OGATA, FOULET et bien d'autres, dont en France CAZAL, pensent qu'il s'agit du même élément. La différence morphologique serait simplement le fait d'une adaptation fonctionnelle. D'autres auteurs, comme nous l'avons dit, en font deux lignées spéciales.

Anatomie pathologique.

C'est la prolifération néoplasique des grandes cellules lymphoïdes qui est à l'origine du réticulosarcome (tandis que la prolifération anarchique des cellules de la lignée lymphocytaire est à l'origine du lymphocytosarcome).

Admettant l'identité de la cellule réticulaire et de la grande cellule macrophagique (histiocyte de KIYONO, macrophage de METCHNIKOFF), promonocyte d'UNDRITZ), OBERLING doit admettre divers potentiels

évolutifs différents et distinguer deux types de réticulosarcome :

— Le *réticulosarcome indifférencié* dans lequel la cellule réticulaire prolifère sous sa forme embryonnaire, hémohistioblastique ;

— Le *réticulosarcome différencié* qui traduit une des tendances évolutives de la cellule embryonnaire, la différenciation pouvant se faire :

— soit vers la *cellule réticulaire* proprement dite,

— soit vers la *lignée lymphocytaire,*

— soit vers la *lignée conjonctive.*

Avec notre maître Paul Chevallier nous croyons plus utile de distinguer :

1° *Le réticulosarcome nettement réticulaire* que nous ne rappelons que pour mémoire. Les cellules ont des caractères spéciaux. Leur forme est stellaire. Les noyaux paraissent assez espacés ; les protoplasmes sont anastomosés par des ponts plus ou moins larges et *contiennent des fibres de réticuline,* visibles après imprégnation auro-argentique.

A ce réticulosarcome (le seul qui pour Paul Chevallier mérite le nom de réticulosarcome) se rattachent des formes mixtes et des formes plus fibreuses.

2° *Le réticulosarcome né aux dépens des grandes cellules libres que ne contiennent pas de réticuline.* Il mérite le nom d'histiocytosarcome ou de monosarcome.

a) Exceptionnellement *il est embryonnaire* (endothéliome diffus de Connor).

Il est caractérisé par l'aspect *uniforme* et *syncitial* de la coupe. *Les noyaux, tassés les uns contre les autres,* d'aspect à peu près identique, arrondis ou ovoïdes, ont un aspect clair avec un très fin réseau de chromatine rejeté le plus souvent à la périphérie. Les nucléoles sont très rares ; quand ils existent ils occupent le centre du noyau. Certains noyaux ont un aspect monstrueux, les mitoses sont nombreuses, souvent atypiques. On ne distingue *aucune limite cellulaire :* les noyaux paraissent dispersés dans une nappe cytoplasmique pâle, le plus souvent basophile, peu apparente. La substance fondamentale est complètement absente.

b) Le plus souvent la tumeur est plus ou moins *différenciée :* dominent les grosses cellules à noyaux généralement difformes et à cytoplasmes clairs, le plus souvent faiblement basophiles par les colorations hématologiques. Il peut s'y mêler plus ou moins de lymphocytes adultes ou jeunes.

Parmi les formes spéciales qui ont été décrites, citons :

— *Le réticulo-lymphoblastosarcome :* caractérisé par l'individualisation au sein de la masse syncitiale de cellules tumorales lymphoblastiques.

— *Le réticulo-lympho histiosarcome* de Gracian et Ursu dans lequel existe une prolifération simultanée — et en proportion variable — des cellules réticulaires, histiocytaires et lymphocytaires.

L'extension du réticulosarcome.

Une des caractéristiques essentielles du réticulosarcome est sa tendance envahissante.

L'extension est locale ou générale.

L'extension locale se fait de proche en proche. Le tissu néoplasique effondre la capsule et envahit le mésenchyme voisin, comprimant et envahissant les nerfs, vaisseaux et organes qu'il rencontre. C'est *l'infiltration diffuse.*

L'extension générale se fait essentiellement *aux organes lymphoïdes :* ganglions, centres lymphoïdes divers. Le réticulosarcome se présente alors comme une *maladie de système.*

Deux théories ont été proposées pour expliquer ces faits :

a) La première est celle des *métastases.* La tumeur primitive essaimerait par voie lymphatique d'abord, sanguine ensuite, des cellules néoplasiques qui coloniseraient dans les tissus lymphoïdes.

En faveur de cette conception plaident l'aspect nodulaire que peuvent prendre certaines lésions et surtout la possibilité, assez exceptionnelle d'ailleurs, de guérisons prolongées après extirpation d'une lésion encore unique et localisée. Mais cette théorie explique mal les cas où dès le premier examen on relève l'existence de plusieurs lésions sarcomateuses diffuses dans le tissu lymphoïde sans que l'on puisse mettre en évidence une lésion initiale. Or cette éventualité est relativement *fréquente* en matière de réticulosarcome.

b) La seconde théorie invoque l'intervention d'un agent pathologique à affinité élective pour le tissu lymphoïde, qui tantôt se fixe dans un seul centre, tantôt d'emblée dans plusieurs, tantôt atteint secondairement d'autres centres. POUJOL exprime bien cette idée d'une « généralisation par évolution *pluricentrique*, divers territoires lymphoïdes réagissant simultanément ou successivement à la cause déterminante de la néoplasie ». Une démonstration de cette hypothèse semble avoir été fournie récemment par PARSONS qui, injectant à la souris un filtrat de sarcome, obtient des modifications ganglionnaires diffuses sur lesquelles se développe une réticulosarcomatose multiple d'emblée.

On peut donc supposer logiquement l'existence d'un agent responsable rapidement diffusible. Quelle serait sa nature ? L'allure évolutive de la maladie et en particulier la fièvre constante dans les formes généralisées, la polynucléose neutrophile que l'on note habituellement, enfin la fréquence majeure de localisations hautes de la maladie (ganglions cervicaux, amygdales, nasopharynx) plaident en faveur de l'intervention d'un *ultra-virus*, la porte d'entrée étant alors très probablement la muqueuse pharyngée. Si cette hypothèse se trouvait vérifiée, *la lésion amygdalienne pourrait avoir la valeur d'un véritable « chancre d'inoculation », lésion initiale d'une maladie lymphoïde générale, la réticulosarcomatose.* Et ainsi se trouverait justifiée la manière dont nous

envisageons dans ce travail l'étude du réticulosarcome de l'amygdale.

L'extension à des organes non lymphoïdes est rare, en règle plus tardive, mais peut se voir (peau, foie), et encore peut-on discuter qu'un nodule lymphoïde n'a pas précédé la formation de la *tumeur métastatique.*

Un fait est intéressant : les localisations secondaires ont habituellement le même type histologique que les localisations primaires, mais il n'en est pas toujours ainsi. Un exemple en est fourni par l'observation que nous avons empruntée à Bassal (obs. n° 4). Ce fait, remarqué par Connor, est attribué par Oberling au potentiel évolutif considérable de la cellule réticulaire, potentiel dont il constituerait la démonstration.

Certaines lésions même (en particulier ganglionnaires) peuvent être *d'ordre simplement hyperplasique* et non sarcomateux (Roulet, Schadad et Wolkoff, etc...). On sait que ce fait est *banal* dans les épithéliomas dont certaines adénopathies ne sont que réactionnelles et non cancéreuses.

NOTIONS ETIOLOGIQUES

Fréquence.

Le réticulosarcome amygdalien est une *affection rare*. Tout essai de statistique précise est cependant très difficile, non seulement parce que nombre de cas de réticulosarcomes ont été pendant longtemps rangés dans d'autres formes histologiques de sarcomes, mais encore parce que les statistiques, même récentes, sont très souvent contradictoires.

Ainsi, dans le cadre général du *sarcome des organes lymphoïdes*, le sarcome à cellules lymphocytaires (lymphosarcome) est pour certains auteurs beaucoup plus fréquent que le réticulosarcome (Adam, Ardoin), tandis que dans une statistique récente (la plus récente et la plus importante que nous ayons sous les yeux), Sugarbaker (1940) note que sur cent quatre-vingt-sept cas, trois fois seulement il s'agissait de lymphosarcome (lymphosarcome malin), les cent quatre-vingt-quatre autres cas étant des réticulosarcomes (lymphosarcomes à cellules réticulaires). Aresu et Scalabrino, et plus récemment Sirtori en Italie, ont également souligné la rareté extrême du lymphocytosarcome par rapport au réticulosarcome. *La tendance actuelle semble être de se ranger à cette opinion.*

En ce qui concerne la *fréquence du réticulosarcome amygdalien* par rapport au réticulosarcome des autres organes lymphoïdes, les chiffres sont par contre assez concordants : 17,5 % pour ADAM, 11,6 % pour SUGARBAKER. Pour le premier auteur la fréquence de la localisation amygdalienne se situe immédiatement après celle de la localisation ganglionnaire cervicale (27,5 %). L'auteur américain la classe en troisième position après les adénopathies externes (65 %, dont 59 % aux ganglions cervicaux) et les « signes abdominaux » (17,5 %).

Dans le domaine du cancer de l'amygdale :

ARDOIN souligne la médiocre fréquence du réticulosarcome : sur cent quatorze cas il ne l'a rencontré que huit fois.

Voici d'ailleurs le détail de sa statistique (1935) :

Epithélioma	48
Lymphosarcomes	30
Lympho-épithéliomes	13
Réticulosarcomes	8
Lymphadénomes	3
Lymphogranulomatose	3

Il convient cependant de noter le pourcentage important accordé au lymphosarcome par cet auteur qui est ainsi, comme nous l'avons souligné un peu plus haut, en contradiction formelle avec SUGARBAKER.

Etiologie.

Elle est totalement inconnue. Nous avons émis au chapitre précédent l'hypothèse de l'intervention d'un « *virus lymphoïdotrope* ».

On ne relève dans la règle aucun antécédent pathologique spécial dans l'histoire des malades.

Terrain.

Tous les âges peuvent être intéressés ; cependant le maximum de fréquence semble se situer *entre cinquante et cinquante-neuf ans* (Sugarbaker). L'affection est rare avant vingt ans et après soixante-dix ans.

Il semble donc que, comme le font remarquer Ohlsen et Jörgensen, si le réticulosarcome se localise plus volontiers dans le jeune âge au système osseux (sarcome d'Ewing), il intéresse plus spécialement le système lymphoïde quand il se développe chez des adultes.

Notons enfin que les *hommes* seraient peut-être plus souvent atteints que les femmes.

ETUDE CLINIQUE

Début

On ne saurait trop souligner l'insidiosité du début du réticulosarcome amygdalien. Comme il est classique de le dire en matière de cancer, il n'existe aucun parallélisme entre les signes fonctionnels et les signes locaux. Il en résulte que les malades ne s'inquiètent le plus souvent que d'une manière assez tardive (deux mois après l'apparition du premier symptôme dans notre observation personnelle).

Le signe capital le plus précoce est alors une *gêne de la gorge ;* celle-ci est d'ailleurs d'une acuité variable. Rarement permanente et douloureuse, elle se traduit le plus souvent par une *dysphagie* progressive qui finit par gêner l'alimentation du malade et oblige celui-ci à demander conseil à un médecin.

Dans certains cas, à vrai dire plus évolués (observation personnelle), on note également de *l'otalgie* du côté correspondant à la tumeur amygdalienne. Nettement augmentée par la déglutition, elle peut être très violente, continue, pulsatile et certains malades croyant avoir « mal aux oreilles » se présentent avec du coton dans le conduit auditif.

Notre malade se plaignait en outre de « devenir sourde ». Cette *surdité* était probablement en rapport avec la tuméfaction des nodules lymphoïdes situés au voisinage de la trompe d'Eustache (Adam).

Mais très souvent les signes fonctionnels et même la dysphagie sont si légers que le malade n'y porte aucune attention et c'est alors la découverte d'une *adénopathie cervicale* qui oriente l'examen vers le nasopharynx. Par ailleurs, l'état général est le plus souvent bien conservé. Tout au plus, certains malades font mention d'un léger amaigrissement qu'ils s'empressent de mettre sur le compte de la difficulté qu'ils éprouvent à s'alimenter.

L'importance de la lésion amygdalienne est variable ; le plus souvent *unilatérale,* parfois bilatérale (observation n° 1) *elle peut être discrète,* tout se borne à une augmentation en masse du volume d'une amygdale, dont l'aspect est par ailleurs normal. Seul le palper, dont on ne saurait souligner l'importance, montre que sa consistance est plus dure que celle de son homologue.

Dans de tels cas, il faut savoir « penser au cancer » et ne pas hésiter à faire une biopsie, surtout s'il existe une adénopathie satellite dont nous verrons plus loin les caractères.

Etat

Bien souvent, soit que le malade ne se soit pas inquiété ou qu'il ait essayé de soigner lui-même

« son angine », *les lésions sont plus importantes* (toutes les observations que nous avons rassemblées sont dans ce cas).

L'amygdale est alors hypertrophiée en masse ; sa surface mamelonnée est recouverte d'une muqueuse œdémateuse, rouge, parfois siège d'une ulcération plus ou moins étendue, à bords irréguliers et à fond grisâtre, bourgeonnant.

Cette tumeur bombe dans la cavité buccale, rétrécissant l'isthme du gosier et refoulant la luette. Souvent elle envahit déjà les piliers, le voile et en bas s'étend vers la base de la langue.

Sa consistance semble assez spéciale : *d'une dureté élastique parfois mollasse* (Ardoin) par opposition à la dureté ligneuse de l'épithélioma. Elle est enfin peu ou pas hémorragique au toucher comme nous l'avons vérifié.

L'examen du spécialiste complètera ces investigations. Il est indispensable pour apprécier les limites de l'extension locale (qui peut d'ailleurs être discrète) et surtout l'intégrité ou non des autres formations lymphoïdes de l'oropharynx. Leur prise en masse n'est pas exceptionnelle.

L'adénopathie cervicale est d'apparition *précoce*. De l'avis de tous les auteurs, elle manque rarement. Elle siège le plus souvent du même côté que la tumeur amygdalienne. Les ganglions de la région sous-maxillaire et de la partie haute de la chaîne jugulaire (en particulier sous-digastrique) sont les

premiers intéressés, l'envahissement se faisant ensuite de haut en bas. Dans certains cas, d'ailleurs, la chaîne semble envahie d'emblée en totalité.

Les caractères de cette adénopathie sont assez variables. Si le plus souvent, tout au moins au début, les ganglions sont *durs*, isolés les uns des autres, non douloureux, roulant sous le doigt, ils peuvent également être en certains endroits *fondus en paquets* plus ou moins volumineux, de consistance élastique, adhérant déjà aux plans superficiels et profonds. Parfois, enfin, lorsque la tumeur est largement ulcérée, l'adénopathie peut prendre un *caractère inflammatoire* et les ganglions noyés dans la périadénite peuvent être douloureux au palper.

Formes localisées

Dans certains cas, la tumeur amygdalienne et son adénopathie satellite quand elle existe, résument tout le tableau clinique. L'examen somatique est entièrement négatif, et en particulier il n'existe pas d'adénopathie autre que l'adénopathie cervicale satellite. La rate, le foie, les viscères sont absolument normaux.

Il s'agit donc d'une *affection locale à malignité locale* dont le tableau s'intègre dans le cadre du cancer de l'amygdale, les problèmes diagnostic et thérapeutique sont donc bien précis.

Les formes généralisées

Mais bien souvent, le tableau est très différent, et l'examen général montre que la lésion amygdalienne n'est pas isolée. Comme le soulignent tous les auteurs, un des caractères essentiels des réticulosarcomes est leur *tendance rapide à la généralisation.* Cette tendance à la généralisation soulève des problèmes dont nous avons vu l'intérêt dans un chapitre précédent ; nous n'y reviendrons donc pas. Rappelons simplement que si, dans certains cas, il s'agit d'une tendance évolutive (lésions d'apparition secondaire à la tumeur amygdalienne traitée ou non), dans d'autres cas le *tableau est d'emblée celui d'une réticulosarcomatose.* L'ordre de fréquence relative de ces deux éventualités est difficile à fixer d'une manière exacte: les observations de réticulosarcomes amygdaliens localisés, purs pourrait-on dire, que nous avons trouvées dans la littérature sont pour la plupart incomplètes et les auteurs négligent de dire ce que sont devenus les malades après application de la thérapeutique locale. Tout essai de statistique est donc impossible. Notons cependant que dans une étude d'ensemble des réticulosarcomes des organes lymphoïdes, *Sugarbaker fixe à 11,4 % la proportion des malades qui, à l'hospitalisation, étaient porteurs de trois localisations distinctes, et à 32,4 % ceux chez qui l'examen révélait l'existence de plus de trois localisations.* Ces chiffres sont donc d'une importance qui méritait d'être soulignée.

La lésion amygdalienne s'intègre alors dans un ensemble symptomatique bien particulier, celui d'une *maladie générale* qui, plus que le spécialiste d'oto-rhino-laryngologie, intéresse le médecin, et en particulier le médecin hématologiste.

La fréquence relative, sûrement non négligeable, de ces formes dans le cadre même du réticulosarcome amygdalien, les problèmes de diagnostic très particuliers qu'elles soulèvent nous incitent donc à leur consacrer plus qu'une simple mention. Leur intérêt dogmatique est d'ailleurs considérable puisque la lésion amygdalienne pourrait être interprétée comme la porte d'entrée d'une maladie générale : *la réticulosarcomatose.*

Les organes intéressés.

S'il est vrai qu'il n'y a guère d'organes ou de tissus épargnés, il convient cependant de remarquer que les localisations, de très loin les plus fréquentes, intéressent les *organes lymphoïdes.* Ce sont elles qui nous retiendront surtout : ce « lymphoïdotropisme », que l'on retrouve dans toutes nos observations est même si net que certains auteurs ont pu prononcer le mot de « maladie de système ». Les autres localisations sont beaucoup plus rares ; dans la règle *plus tardives,* elles sont pour la plupart d'allure incontestablement méastatique ; ainsi, dans notre observation, le nodule sous-cutané sus-orbitaire et les deux tumeurs conjonctivales sont apparues brusquement au cours de l'évolution, alors que l'ensem-

ble du système ganglionnaire était atteint quand la malade a été hospitalisée. Nous avons vu les hypothèses que cette dualité pouvait suggérer quant au problème si controuvé des métastases.

A. - Localisations lymphoïdes.

1) Celles qui intéressent le *système ganglionnaire* sont de loin les plus importantes et parmi elle *l'atteinte des chaînes superficielles* semble la plus fréquente. C'est elle qui donne lieu, en tout cas, aux manifestations cliniques les plus évidentes.

Contrairement à ce que l'on observe dans la maladie de Hodgkin, *tous les territoires ganglionnaires* peuvent être intéressés ; de plus, cette atteinte semble n'obéir à aucune règle chronologique : ainsi, chez les quatre malades dont nous reproduisons l'histoire, elle était non seulement *très précoce* puisqu'elle existait dès l'hospitalisation, mais encore remarquablement *diffuse*. Pour Sugarbaker, cette simultanéité de l'apparition d'adénopathies en des territoires très différents est une *éventualité fréquente*.

Au début, il s'agit de ganglions nettement isolés les uns des autres, roulant sous le doigt, mais rapidement on les voit se fondre en masses irrégulières et bosselées déformant progressivement la région où elles siègent. Ces masses ganglionnaires sont d'une dureté parenchymateuse et adhèrent rapidement aux plans profonds d'abord, superficiels ensuite. Elles peuvent acquérir des *dimensions importantes* (exemple des adénopathies inguinales de notre malade),

certaines même s'ulcérer en l'absence de traitement. Cette tendance à l'ulcération est un caractère classique ; on ne la retrouve cependant dans aucune des observations que nous avons réunies. On peut donc se demander si, dans les formes généralisées, la malignité locale, malignité destructive et envahissante caractéristique des sarcomes, n'a pas tendance à s'émousser.

Les *ganglions profonds* médiastinaux et mésentériques peuvent également être intéressés par le processus. Chez notre malade leur atteinte fut une découverte d'autopsie.

2) Signalons encore la participation de la *tunique lymphoïde intestinale.*

Fréquente pour Storti, on la retrouve dans une observation de Roulet, dans laquelle elle coexistait avec un réticulosarcome de l'amygdale droite. Peut-être explique-t-elle les phénomènes de constipation du malade d'Adam (observation n° 3 de sa thèse).

Firket a publié à ce sujet, en 1929, une très belle observation que nous résumons rapidement : il s'agissait d'une malade porteuse d'une volumineuse tumeur ulcérée de l'amygdale avec envahissement des ganglions cervicaux supérieurs. L'examen histologique fit conclure à un réticulo-lymphosarcome. Le traitement local eut raison de la tumeur amygdalienne qui paraissait isolée, mais au bout de quelques mois apparut une ascite qui emporta rapidement la malade et dont il fut impossible de déterminer la cause. C'est l'autopsie qui montra que les

tuniques intestinales étaient le siège d'une infiltration lymphoïde diffuse et non destructive, comparable à « celle d'une leucémie ».

L'intérêt de cette observation nous semble double : *d'une part,* comme le souligne son auteur, elle est un exemple de coexistence d'une lésion typiquement néoplasique (amygdale) avec des lésions du type hyperplasique intéressant le même système. *D'autre part,* elle souligne la difficulté du diagnostic des lésions digestives dont, comme l'écrit Storti, « les troubles nullement caractéristiques peuvent être en partie rapportés au tube digestif et en partie constitués par des phénomènes de compression dus aux masses abdominales ».

B. - Les autres localisations sont beaucoup plus rares.

Elles nous retiendrons peu.

Soulignons cependant, sans essayer d'en donner une explication, la médiocre fréquence avec laquelle *la rate,* organe hémolymphatique, participe à la maladie. L'atteinte du *foie* est encore plus rare. L'absence d'hépato-splénomégalie a une bonne valeur séméiologique comme nous le verrons en envisageant le diagnostic de l'affection.

Citons encore : les *lésions cutanées* (obs. n° 1 et n° 3) ; nodules localisés dont le siège de prédilection est la face, ou infiltrations diffuses. Notre malade présentait en outre une *localisation conjonctivale* bilatérale : il est à peine besoin de dire que c'est

là une rareté ; les métastases *osseuses* (9,1 % pour Sugarbaker. Observation de Charachon, Gignoux et Moindrot, dont on trouvera la référence dans la bibliographie) ont un certain intérêt dogmatique.

Adam signale enfin la possibilité d'atteinte des *nerfs craniens*, et en particulier des nerfs moteurs de l'œil.

Les modifications hématologiques

sont intéressantes à étudier. En effet, bien que l'on ait pu dire qu'il n'y avait pas d'hémogramme spécifique, *l'image sanguine est cependant assez régulière.* Sa connaissance est importante pour le diagnostic différentiel de l'affection, en particulier dans les formes généralisées.

1° Globules rouges. — Si *l'anémie* est de règle, il faut noter que, le plus souvent discrète ou absente au début, elle n'existe réellement qu'à une période avancée de l'évolution ; ainsi, dans notre observation, la malade avait à l'entrée un chiffre normal de globules rouges et, peu avant sa mort, ce chiffre était supérieur à trois millions. Et encore peut-on se demander si la roentgenthérapie n'a pas été étrangère à cette diminution du nombre des hématies. Notons qu'il s'agit d'une anémie du type *hypochrome* avec anisocytose légère et diminution du diamètre moyen des globules rouges.

2° L'étude des modifications leucocytaires est plus intéressante : comme dans tous les sarcomes,

il existe ordinairement une *hyperleucocytose* d'importance d'ailleurs très variable, en général entre 8.000 à 12.000, donc très discrète, avec *polynucléose neutrophile* (70 à 75 %).

Certains auteurs invoquent pour l'expliquer la fréquence de l'infection secondaire, d'autres l'action de « substances toxiques déversées dans le sang au cours de la désintégration néoplasique ». Pour notre part nous avons tendance à penser qu'avec la *fièvre* qui semble constante dans les formes généralisées de réticulosarcome, elle s'accorde fort bien avec une possible étiologie microbienne de la maladie.

En conséquence de la neutrophilie, *la lymphopénie est à peu près constante* et parfois très accentuée dans les formes généralisées ; notons que chez notre malade elle portait surtout les lymphocytes vrais (petits lymphocytes).

Enfin tous les auteurs s'accordent pour souligner que, contrairement à celui des lymphocytes, le pourcentage des *monocytes* est en général augmenté. Nous aurons l'occasion de revenir sur l'observation d'Adam (n° 2) où il existait 52 % de monocytes pour 17.000 globules blancs. L'auteur a appelé monocytes non seulement les monocytes typiques à cytoplasme granité et grisé, mais aussi les grandes cellules mononuclées que d'aucuns appellent grands lymphocytes et d'autres mononucléaires (P. Chevallier) ou pro-*monocytes* (Undritz). Dérivant des histiocytes des organes lymphoïdes, ces cellules marquent par la présence dans le sang, que le réticulosarcome de

l'amygdale peut devenir leucosique ou leucémique. Le cas, comme celui d'ADAM, est un cas de leucose à mononucléaires clairs (LION) par leucosarcomatose à début amygdalien.

En somme l'image sanguine habituelle est constituée par :

— une *anémie* discrète et tardive, en général hypochrome ;

—*une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile modérée ;*

— une *lymphocytopénie* nette qui semble le signe le plus constant ;

— une *monocytose* ou mononucléose habituellement discrète, exceptionnellement leucosique.

A ces signes il convient d'ajouter l'*absence de troubles de la crase sanguine :* le temps de saignement, le temps de coagulation, la rétractibilité du caillot, le nombre de plaquettes sont normaux. Le signe du lacet est négatif. Le temps de prothrombine (temps de QUICK) également normal.

Enfin, signe négatif d'un grand intérêt diagnostic : *le myélogramme est dans la règle nullement modifié.* Ce qui prouve que seul le tissu lymphoïde est intéressé par le processus sarcomateux.

Evolution

Quand la *lésion amygdalienne est isolée,* ou si elle s'accompagne seulement d'une adénopathie cervicale, le traitement dont nous envisageons plus loin

les modalités peut espérer enrayer le cours de l'affection. Il convient cependant de noter que même dans ces cas, pourtant les plus favorables quant à la thérapeutique, les chances de longue apparence de guérison sont *minimes :* les observations qui en font mention sont très rares.

Dans les *formes généralisées* tout espoir est perdu. La roentgenthérapie, seule arme que nous possédions, est difficile à conduire chez des malades fatigués. Son efficacité s'émousse d'ailleurs rapidement : chez notre malade, par exemple, alors que les premières irradiations avaient entraîné le nettoyage de la gorge et la fonte des adénopathies cervicales, les résultats furent beaucoup moins bons sur les adénopathies axillaires et à peu près nuls en ce qui concerne les masses ganglionnaires inguinales. La *radiorésistance,* contrairement à ce qui se passe dans la lymphogranulomatose maligne ou la leucémie lymphoïde, est donc d'apparition extrêmement rapide.

Dès lors, tandis que *l'état général* s'altère progressivement, la maladie poursuit son évolution implacable. Cette évolution est dans la règle fébrile : la *fièvre* semble en effet constante dans les formes généralisées. Dans notre observation elle a oscillé régulièrement autour de 38° pour devenir très élevée à l'approche de la mort. *Celle-ci est due beaucoup plus souvent à la cachexie et à l'intoxication cancéreuse qu'aux accidents mécaniques locaux* dus au développement des masses tumorales. Comme nous l'avons fait remarquer, il semble que, avec sa géné-

ralisation, la malignité du réticulosarcome change de forme. Chez notre malade, en particulier, les lésions, tant amygdaliennes que ganglionnaires, après avoir atteint un certain volume semblaient s'être stabilisées. La roentgenthérapie n'était d'ailleur peut-être pas étrangère à ce résultat.

La durée exacte de l'affection est difficile à fixer, d'autant plus que nous avons souligné l'insidiosité des premières manifestations. Ce que l'on peut dire c'est que dans les formes généralisées, *elle n'excède pas* un nombre modéré de mois (dix dans notre observation, seize à dix-huit d'après les diverses statistiques).

Le pronostic

Il est donc extrêmement grave.

Un élément pourrait avoir dans son appréciation une certaine importance : *le degré d'extension* de la maladie. Nous avons vu en effet que le traitement est parfois efficace dans les formes localisées. Malheureusement, dans une maladie dont la tendance à la diffusion est une des caractéristiques essentielles, l'apparition souvent rapide de localisations lymphoïdes extra-amygdaliennes dans des territoires qui paraissaient cependant indemnes, anéantit le plus souvent les espoirs que l'on avait fondés sur une intervention que l'on croyait radicale.

Les autres éléments ont sans doute moins d'importance : ce sont *l'âge du malade :* le réticulosarcome,

comme tous les cancers en général, évolue plus rapidement chez les sujets jeunes. *Du point de vue histologique* enfin, certains auteurs soulignent la gravité extrême du réticulosarcome indifférencié ou embryonnaire.

FORMES CLINIQUES

Ayant opposé les deux formes principales :

Forme amygdalienne pure d'une part :

— à laquelle on peut rattacher *la forme régionalisée* dans laquelle la lésion amygdalienne s'accompagne d'une adénopathie cervicale.

Forme généralisée d'autre part ;

il est inutile de les multiplier à l'extrême.

Deux aspects un peu particuliers nous retiendront cependant. Ce sont :

— *Les formes à évolution aiguë ou subaiguë.*

— *Les réticulosarcomes leucémiques.*

1° Forme à évolution aiguë ou subaiguë.

L'observation de M. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Laur (obs. n° 3), malgré son caractère assez exceptionnel, en serait une illustration.

Son analyse nous semble indispensable pour essayer d'en fixer la place nosologique exacte :

Du point de vue clinique : le tableau était celui d'une affection générale hautement fébrile, avec grosse altération de l'état général. La lésion amygdalienne avait une allure très spéciale : c'était une ulcération tellement nécrosante et térébrante que

l'on put discuter de l'opportunité d'une ligature préventive de la carotide externe. Il existait en outre une hépatosplénomégalie importante et une polymacroadénopathie siégeant dans les aines, les aisselles, la région sous-occipitale droite et derrière le sterno-cleido-mastoïdien gauche.

L'examen hématologique révéla une *anémie* intense (moins de 2 millions) accompagnée d'une *leucopénie* importante avec granulopénie. On notait enfin la prédominance dans le splénogramme et à un moindre degré dans le myélogramme de « cellules à noyaux sans protoplasme ».

C'est l'examen histologique d'un ganglion inguinal gauche et d'une petite tumeur du rebord maxillaire apparue pendant l'évolution de la maladie qui put faire poser le diagnostic de lympho-réticulosarcome.

Cherchant à expliquer l'allure très spéciale de la lésion pharyngée, les auteurs qui rapportent cette observation invoquent « un double processus: angine agranulocytaire au début et nécrose térébrante ensuite, expliquée par la nature sarcomateuse du tissu amygdalien ».

Une autre question, peut-être plus importante, se pose à notre avis : toutes les lésions présentées par la malade étaient-elles bien du type sarcomateux ? En effet, on lit qu'il n'existait ni sur les hémogrammes, ni sur les spléno et myélogrammes de « cellules dont les noyaux ou les cytoplasmes pouvaient faire soupçonner la nature sarcomateuse de la lésion initiale ».

On peut donc se demander s'il ne s'agissait pas, dans le cas particulier d'un nouvel exemple d'association d'une *réticulosarcomateuse intéressant les organes lymphoïdes* (amygdales, ganglions) et d'une *réticulose hyper ou métaplasique systématisée à l'ensemble du tissu réticulo-endothélial.* Cette dernière serait peut-être responsable de l'évolution aiguë de l'affection. Il est évident que seul l'examen histologique de la rate et du foie aurait pu donner une valeur définitive à cette hypothèse. Nous la formulons cependant tout en regrettant que l'autopsie n'ait pu être pratiquée car elle explique peut-être l'allure évolutive spéciale de la maladie. Quoiqu'il en soit, semblable association dont on ne saurait assez souligner l'importance dogmatique, a été signalée par de nombreux auteurs (Roulet, Ungar, Benecke, etc...) : pour certains d'entre eux la réticulose serait le phénomène primitif sur lequel se greffe le processus sarcomateux (« réticulose présarcomateuse »).

2° Réticulosarcome leucémique (ou leucosarcomatose).

Dans ce cadre rentre l'observation d'Adam (n° 2) où une monocytose (lisez mononucléose) à 52 % coexistait avec une leucocytose notable (17.000) [l'auteur ne donne aucune description morphologique des monocytes observés]. L'existence des réticulosarcomes leucémiques est indiscutable. Les observations publiées jusqu'ici (en dehors de celle d'Adam) ne font pas mention, du moins à notre connaissance, de la localisation amygdalienne. Il n'y a certaine-

ment là qu'une coïncidence due à la rareté des faits observés et aussi à l'insuffisance de notre bibliographie.

C'est Sternberg (1903-1908-1916) qui a isolé, sous le nom de *leucosarcomatose*, cette association de tumeur et de leucémie. Aubertin y a consacré un important travail. Varadi, puis P.-E. Weil, S. Perlès et Fourest en ont assez récemment publié deux très belles observations. Il s'agit de tumeurs d'origine lymphoïde (le plus souvent de localisation médiastinale d'après les données classiques) qui, à un moment de leur évolution, montrent une formule sanguine de leucémie. Pour Sternberg, il s'agirait de l'envahissement secondaire du sang par les cellules tumorales elles-mêmes. Pour d'autres auteurs (Hertz, Naegeli, Fraenkel), ces cellules sont des cellules leucosiques qui traduisent l'atteinte généralisée du tissu hématopoïétique. Ces deux théories ne s'excluent pas et les deux éventualités sont possibles, parfois même associées (P.-E. Weil, Varadi) la deuxième étant la plus fréquente. Comme l'écrit P.-E. Weil : « Si un processus leucémique peut entraîner simultanément et secondairement une réaction prolificative du système réticulo-endothélial, il faut admettre aussi qu'un processus prolifératif du système réticulo-endothélial peut retentir sur le tissu hématopoïétique et le faire végéter secondairement.

DIAGNOSTIC

I. - Diagnostic positif

A. - L'examen histologique.

La clinique peut faire suspecter la nature maligne de l'affection. Seul l'examen histologique est en mesure de donner la certitude. Il doit donc être, comme la règle l'exige en matière de cancer, *absolument systématique*. « Les craintes d'essaimage, les risques qui résultent de la création d'une brèche sur une amygdale non ulcérée ne sont certes pas négligeables ; ils doivent cependant céder le pas devant les avantages considérables que malades et médecins retirent des indications précieuses que permet d'obtenir cette manœuvre tant pour le diagnostic que pour la conduite du traitement » (Ducuing).

Le diagnostic histologique peut être difficile au début. Comme le dit Favre : « des inflammations diverses, surtout chroniques, agissant sur la lignée conjonctive, peuvent simuler à la perfection des tumeurs conjonctives malignes ». Nous avons eu l'occasion de vérifier chez notre malade cette similitude : l'interprétation de la coupe histologique faite par hasard dans un laboratoire différent du nôtre concluait à une inflammation chronique, et

c'est notre maître, le Professeur CHEVALLIER, qui redressa le diagnostic.

Il est important de ne pas fixer la pièce dans un liquide du type Bouin, mais dans un liquide qui permet les colorations par les éosinates de bleu de méthylène, en particulier les liquides à base de sublimé comme celui de DOMINICI. On pourra également imprégner les fibres de réticuline soit par la méthode de BIELSCHOWSKY, soit par celle de FOOT.

Le plus souvent l'aspect ne peut tromper un œil exercé et la présence de grosses cellules à noyau difforme est caractéristique.

Cependant, *dans le domaine des formes généralisées,* certaines lésions peuvent ne pas être partout du type sarcomateux et n'apparaître qu'hyperplasiques. En cas de doute, une nouvelle biopsie s'imposerait.

B. - La ponction

peut-elle remplacer la biopsie ? La ponction de *l'amygdale* n'est pas difficile.

Nous avons ponctionné chez notre malade tumeur amygdalienne et adénopathies. Les résultats de nos investigations confirment l'opinion de BESSIS (1946) qui affirme « la facilité et la sûreté du diagnostic de réticulosarcome par la méthode des ponctions d'organes ».

Nous avons utilisé dans tous les cas une aiguille assez fine, aiguille hypodermique courante à *biseau court* montée sur une seringue bien ajustée de 10 cc.

Aiguille et seringue doivent être bien sèches car l'humidité risque de lyser les cellules et de rendre les frottis illisibles. La ponction amygdalienne n'a nécessité dans notre cas aucune anesthésie particulière. Le cas échéant, on peut faire précéder la ponction d'une petite anesthésie locale en déposant sur la muqueuse quelques gouttes de cocaïne. On introduit ensuite l'aiguille d'un coup sec dans la tumeur. Deux détails de technique nous semblent devoir être soulignés : il y a intérêt *avant d'aspirer* de mobiliser l'aiguille dans le but de dilacérer un peu la trame.

Une ou deux aspirations sont ensuite suffisantes. Un plus grand nombre risque d'entraîner une quantité notable de sang qui gêne la lecture du frottis.

On retire enfin aiguille et seringue d'un coup sec après que le piston soit revenu à sa place initiale.

Bien que minime, la quantité de suc recueilli est suffisante pour obtenir un ou deux étalements parfaitement lisibles.

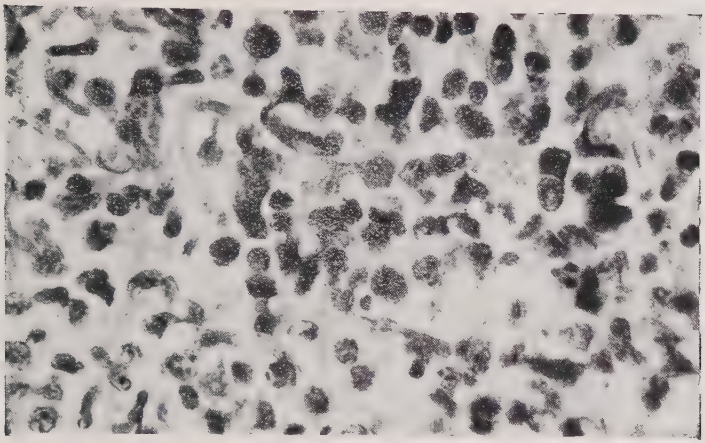
La méthode de coloration utilisée est celle de *May Grumwald-Giemsa :* il y a intérêt à ne pas surcolorer de manière à ce que les détails cytologiques (en particulier nucléoles et trame chromatinienne) soient bien visibles. Un temps de contact de dix minutes pour le Giemsa est suffisant.

a) Ponction de l'amygdale.

L'image est d'une *uniformité remarquable.*

1° *80 %* des éléments cellulaires sont du type dit réticulaire comme en témoignent les caractères de

BIOPSIE DE L'AMYGDALE (Hématéine-éosine)



Ponction de l'amygdale.

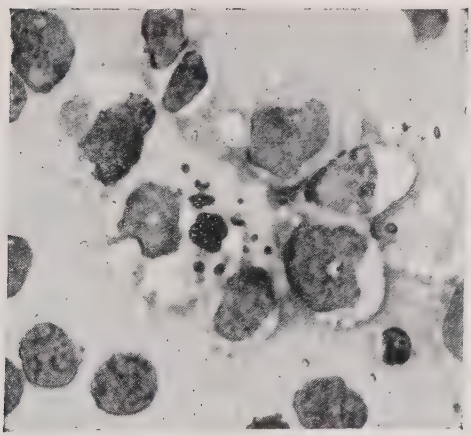


FIG. 1. — Au milieu : un amas de *cellules histiocytaires* monstrueuses criblées de vacuoles. L'une d'elles est bourrée d'inclusions macrophagiques. Tout autour des *noyaux nus*. En bas et à droite : un *lymphocyte* d'apparence normale.

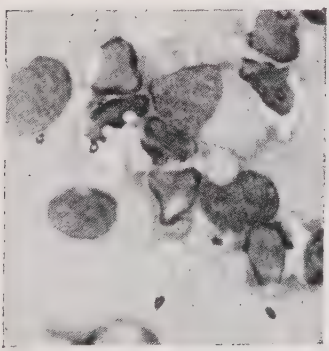


FIG. 2. — *Un histiocyte* (remarquer la grande étendue du protoplasme, la position excentrique du noyau). Trois *noyaux nus*. *Lymphocytes* normaux.

leurs noyaux : ceux-ci sont en effet arrondis ou ovalaires, pâles ; leur chromatine, finement ouvragée, forme une trame délicate.

Parmi ces cellules : la plupart (50 %) sont *réduites à leurs noyaux* qui, parfois groupés, semblent noyés dans une masse plasmodiale qu'on devine plus qu'on ne la voit.

10 % ont un cytoplasme pâle, imprécis, aux contours irréguliers comme effilochés.

20 % enfin ont *un aspect nettement histiocytaire.* Ce sont des éléments de grande taille (25 à 30 μ et plus). Leur protoplasme est abondant, faiblement oxyphile ou faiblement basophile. Leur noyau, volumineux, est en règle excentrique.

La *malignité de cette hyperplasie* est par ailleurs évidente :

— Les *noyaux* sont non seulement volumineux, mais de taille très inégale : certains ont 25 μ et plus, les plus petits 10 μ.

— Leur forme est irrégulière avec des bourgeonnements et parfois des figures de division amitotique.

— Les *nucléoles* sont manifestement pathologiques : nombreux et inégaux dans certains éléments, ils atteignent dans d'autres des dimensions énormes pouvant occuper la moitié de la surface nucléaire.

— Le cytoplasme des cellules histiocytaires est criblé de monstrueuses vacuoles.

2° Noyés dans cette hyperplasie monstrueuse, on trouve en outre :

a) Des cellules d'aspect blastique (6 à 8 %).

Leurs *noyaux* sont volumineux, arrondis ou ovalaires. La chromatine, plus condensée, ne dessine pas de trame.

Et surtout, le *cytoplasme*, nettement limité, fortement basophile, forme une mince couronne au noyau.

La plupart de ces cellules ont un *caractère évidemment malin :* leur taille est très inégale (12 à 25 μ) ; les nucléoles, parfois difficiles à voir, sont pathologiques. Enfin les noyaux irréguliers peuvent avoir un aspect riederiforme.

b) Des lymphocytes (9 %) reconnaissables à leurs noyaux petits, compacts et hyperchromiques. Leur morphologie semble normale.

c) Le reste (2 %) est constitué par de rares *polynucléaires neutrophiles* et quelques *plasmocytes.*

b) Ponction d'un ganglion épitrochléen.

L'aspect est semblable : il existe cependant une plus grande proportion de cellules blastiques atypiques (30 à 35 %). Parmi les cellules réticulaires les aspects histiocytaires sont plus nombreux qu'au niveau de l'amygdale.

Critiques — Conclusions.

Tout en reconnaissant à la ponction l'avantage de l'inocuité et de la simplicité, certains auteurs lui reprochent de ne pas conserver l'intégrité de la topographie et de la morphologie cellulaire.

Une des caractéristiques essentielles des réticulosarcomes étant leur uniformité, ce qui importe c'est surtout l'étude de la *morphologie cellulaire ;* or, il convient de noter que : d'une part, la cellule dite réticulaire reste *toujours reconnaissable* grâce aux caractères très particuliers de son noyau ; d'autre part, ce sont essentiellement les modifications morphologiques de ces noyaux, *beaucoup plus apparents sur frottis que sur coupe* qui, en matière de malignité fournissent les arguments les plus valables.

Ainsi nous semble démontré l'intérêt de la ponction qui est, dans le cas tout au moins du réticulosarcome, *en mesure de fournir des renseignements aussi décisifs que ceux fournis par l'examen histologique.* Comme l'écrit Bessis : « Cette méthode est donc très utile au médecin praticien à qui il devient possible d'établir un diagnostic sur des bases anatomopathologiques certaines, sans recourir à la biopsie et en utilisant simplement la technique hématologique habituelle ». Nous ajoutons cependant que, loin de s'exclure, les deux méthodes se complètent admirablement.

Discussion de notre observation.

Le diagnostic de réticulosarcome de l'amygdale ne fait aucun doute en raison de la présence, dans une proportion de 80 % sur le frottis de cellules spéciales monstrueuses.

Comment interpréter l'existence, en proportion non négligeable, surtout au niveau du ganglion de

cellules « d'aspect blastique », cellules qui, étant donné leur caractère de malignité, participent incontestablement au processus sarcomateux ?

Qu'on les trouve en plus grand nombre au niveau du ganglion qu'au niveau de l'amygdale ne nous surprend pas : nous avons vu en effet que le type histologique des lésions pouvait varier d'un territoire à l'autre.

Mais le problème n'est pas là ; deux questions se posent en effet :

— Est-il possible de classer ces éléments « blastiques » dans un type cellulaire connu ?

— Quelle relation existe-t-il entre les deux variétés de cellules ?

Répondre à la première question d'une manière précise est bien difficile car, comme l'a souligné P. Chevallier : « il existe dans les ponctions de ganglions irrités des cellules qui ne répondent pas exactement aux descriptions classiques des cellules du sang et de la moelle et qui sont difficiles à nommer ». Et cette réserve est ici d'autant plus valable qu'il s'agit de cellules sarcomateuses, donc très atypiques. Un fait nous paraît cependant devoir être souligné, c'est que la *morphologie des cellules « blastiques » est celle de cellules leucosiques* (lymphoblastes pathologiques). Suivant la terminologie proposée par Bessis il s'agissait donc d'un réticulolympho-sarcome, ou mieux, d'un *réticulo-histiolympho-sarcome.*

Quant à la deuxième question, il est évident que la réponse qu'on peut avancer est affaire d'école. Pour ceux qui admettent que la cellule réticulaire est une cellule « totipotente », il y aurait entre les deux processus une relation de cause à effet : la cellule réticulaire aurait conservé son potentiel hémopoïétique et la maladie sarcomateuse atteint simultanément la cellule mère (cellule réticulaire) et la cellule fille hémocytoblastique ou lymphoblastique.

Quoiqu'il en soit, qu'il y ait simple coexistence, ou que l'hypothèse soit fondée, le fait important est qu'un processus sarcomateux peut donner des cellules dont la morphologie est celle de cellules leucosiques. Ce fait, souligné par Sirtori, semble montrer que la parenté est certainement très étroite entre leucémie et cancer.

II. - Diagnostic différentiel

Les problèmes posés sont très différents suivant que la lésion est localisée à l'amygdale ou qu'il s'agit d'une forme généralisée de la maladie.

1° Lésion localisée à l'amygdale.

Tout ce que l'on peut demander à la clinique c'est d'éliminer les lésions non néoplasiques. Au début, ce n'est d'ailleurs pas toujours facile : comme nous l'avons vu, tout peut se borner à une simple augmen-

tation en masse de l'amygdale qui peut en imposer au premier abord pour une *affection bénigne* ou même pour une *inflammation locale* (Ohlsen et Jörgensen). Certaines formes rapidement ulcérées peuvent simuler une angine de Vincent, une gomme ulcérée, une tuberculose amygdalienne, etc... Le contexte clinique suffit en général dans ces cas à redresser le diagnostic. A défaut de la biopsie on ne saurait trop souligner l'intérêt de la ponction amygdalienne qui trouve ici une de ses indications majeures.

Le plus souvent les *caractères tumoraux* de la lésion sont évidents.

Tumeurs bénignes.

Certaines sont facilement reconnues par le seul examen clinique : tels les *Angiomes* où l'amygdale est volumineuse, violacée, entourée de dilatations verruqueuses, les *papillomes* ou les *polypes* qui sont pédiculés.

Par contre, les *lymphocytomes* ne peuvent être identifiés que par l'examen histologique. Encore convient-il d'être très prudent : il peut être difficile de conclure à une hyperplasie simple et, de plus, la transformation maligne de ces tumeurs reste toujours possible.

Tumeurs malignes.

Ce sont elles qui sont à l'origine des véritables difficultés de diagnostic : *S'agit-il d'un épithélioma ou d'un sarcome ?* Il ne faut pas compter sur la seule

clinique pour résoudre ce problème. Tout au plus peut-elle fournir quelques éléments de présomption : il est en effet classique de rappeler que les tumeurs épithéliales, par ailleurs plus fréquentes que les sarcomes, ont une tendance plus marquée à infiltrer les plans profonds et à envahir les régions voisines, qu'elles sont d'une dureté ligneuse alors que les sarcomes ont une consistance élastique ou même molasse, qu'elles sont enfin plus hémorragiques. Il est évident qu'on ne saurait établir sur ces seuls arguments un diagnostic dont dépend la conduite du traitement. Si bien que le dernier mot reste à la *biopsie*. Cette épreuve a le double avantage d'affirmer la nature maligne de l'affection en cause et d'en préciser la variété histologique. Elle doit donc être systématique. Il sera intéressant de la faire précéder d'une ponction et d'effectuer quelques empreintes de fragment amygdalien. La confrontation des renseignements fournis par l'examen histologique des coupes et l'étude cytologique des frottis et empreintes facilitera grandement le diagnostic.

Ainsi on éliminera :

L'ÉPITHÉLIOMA avec ses trois variétés histologiques :

Epithélioma typique lobulé
— spinocellulaire, trabeculaire
— à cellules indifférenciées.

On tend à rattacher à cette dernière variété le *lympho-épithéliome* (SCHMINCKE) que l'on considère comme un épithélioma indifférencié « dont le lymphotropisme représente le caractère dominant »

(Ardoin). Le diagnostic histologique peut être difficile avec le réticulosarcome. Vigi (1930) assimilait d'ailleurs le lympho-épithéliome à une néoplasie histiocytaire.

Parmi les sarcomes : l'exceptionnel *sarcome fasciculé*, et surtout le lymphoïdosarcome a cellules lymphocytaires (lymphosarcome lymphoblastique, lymphocytique ou atypique) : rien ne permet de le distinguer cliniquement du réticulosarcome. C'est dire que le *diagnostic est basé uniquement sur les examens histo-cytologiques*. Leur interprétation n'est d'ailleurs pas toujours simple car, à côté des formes pures faciles à identifier, il existe des formes associées de réticulo et de lymphosarcome, formes dites « intermédiaires ». La ponction montre alors à côté des éléments réticulaires, faciles à reconnaître, des cellules que nous avons appelées « cellules blastiques » en nous fondant sur leurs caractères évidents de jeunesse et que l'on peut assimiler à des hémoblastes ou à des lymphoblastes pathologiques. L'observation que nous rapportons montre justement un exemple de cette association. Il est évident que selon la proportion relative de ces deux sortes d'éléments cellulaires on pourra hésiter à classer les cas de ce genre dans l'un ou l'autre des processus tumoraux. On peut, comme le propose Bessis, parler de *réticulo-lympho-sarcome* ou de *lympho-réticulo-sarcome*, en mettant en tête le nom des cellules blastomateuses les plus nombreuses.

Signalons enfin qu'il existe une *forme amygda-*

lienne pure de la LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE. Les cas signalés étant à vrai dire assez exceptionnels (six d'après SIROT), nous envisagerons cet important diagnostic dans le prochain chapitre.

2° Formes généralisées.

Plus intéressants en effet sont peut-être les problèmes soulevés par les formes dites généralisées, dans lesquelles la localisation amygdalienne coexiste avec d'autres lésions réticulo-sarcomateuses du système lymphoïde et, en particulier, du système lymphoïde périphérique (ou ganglionnaire).

Trois affection sont en effet capables de donner un tableau clinique très voisin. Ce sont :

— *la leucémie lymphoïde,*

— *la lymphogranulomatose maligne,*

— *la lymphoïdosarcomatose à cellules lymphocytaires.*

a) LEUCÉMIE LYMPHOÏDE. — Le diagnostic en est généralement *facile*. Il se pose d'ailleurs rarement, car les amygdales participent exceptionnellement à la maladie d'une manière manifeste (AUBERTIN, P.-E. WEIL) et encore dans ces cas tout se borne le plus souvent à une simple hypertrophie que l'examen systématique met seul en évidence.

De plus, les caractères des *adénopathies superficielles* sont assez différents ; la périadénite fait constamment défaut : les ganglions hypertrophiés en chaînes plutôt qu'en masses agglomérées sont parfaitement mobiles sur les plans profonds et super-

ficiels. La symétrie d'ensemble de l'hypertrophie ganglionnaire est assez remarquable.

Enfin et surtout : la *formule sanguine* est caractéristique. Même dans les formes sub ou aleucémiques la tendance à la lymphocytose est constante quoique discrète — et en tout cas *il n'existe jamais de lymphopénie.*

Le problème n'est cependant pas toujours si simple : nous avons vu en effet qu'il existe des réticulosarcomes avec image sanguine de leucémie et que celle-ci est dans la règle un phénomène secondaire dont nous avons essayé de donner une explication. Cette éventualité, pour être assez rare, ne doit pas être ignorée : on risque, en effet, lorsque les malades sont vus seulement à la phase leucémique de l'affection, d'appeler leucémie lymphoïde (ou à mononucléaires clairs) ce qui est avant tout un réticulo-sarcome. A défaut de l'anamnèse, l'allure clinique spéciale de la maladie, et surtout les renseignements fournis par la biopsie et les ponctions, ont évidemment une importance capitale. On ne saurait s'en passer.

b) Le diagnostic avec la LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE peut être difficile.

— Une analyse minutieuse des symptômes peut cependant fournir déjà quelques arguments en faveur de cette affection.

— Les *adénopathies* sont asymétriques ; elles prédominent pendant longtemps au territoire ganglion-

naire le premier touché. Dans la région cervicale la tuméfaction intéresse plus volontiers la partie inférieure de la chaîne (Chevallier). Les ganglions inguinaux ne sont atteints que très tardivement et souvent restent indemnes pendant toute la durée de la maladie. Enfin, et surtout, la périadénite est discrète, les ganglions sont incomplètement fusionnés et quel que soit leur volume les masses sont mobilisables : elles n'ont aucune tendance à adhérer aux plans superficiels et profonds.

— La *splénomégalie*, rare en matière de réticulosarcome, est ici très fréquente bien que souvent discrète.

— Par contre, on ne peut compter ni sur le *prurit*, trop inconstant, ni sur la valeur diagnostique de *la fièvre* qui est habituelle dans les formes généralisées du réticulosarcome. Seul parmi les signes hématologiques l'*éosinophilie* aurait de l'intérêt : elle n'existe malheureusement d'une manière évidente que dans un tiers des cas.

— Il convient enfin de rappeler que la localisation amygdalienne semble assez rare : l'argument de fréquence joue donc plutôt en faveur du réticulosarcome.

— De toutes façons, si la clinique pose le problème, seul les *examens histo-cytologiques* sont capables de le résoudre de façon certaine.

Sans entrer dans le détail, rappelons que typiquement le *polymorphisme* des lésions de la maladie de Hodgkin, la présence parmi elles des caractéris-

tiques cellules de Sternberg, s'opposent à l'*uniformité* habituelle des lésions réticulosarcomateuses.

Le diagnostic peut être très malaisé dans les formes *réticulosarcomateuses* de la lymphogranulomatose maligne alors que coexistent les deux types de lésions, ou que l'on assiste à l'évolution sarcomatique de la maladie (Marchal, Huguenot et Sohier). Pour M. Paul Chevallier il s'agit d'un histiocytosarcome confondu à tort avec un Hodgkin.

c) Enfin, la lymphocytosarcomatose a point de départ amygdalien, tout comme le lymphocytosarcome de l'amygdale dont elle n'est qu'une forme évolutive pose un problème insoluble par la seule clinique. Tout au plus pourrait-on retenir en sa faveur une plus grande malignité locale et une moindre tendance à la généralisation.

La distinction entre ces deux processus tumoraux est donc d'ordre uniquement histologique et encore, comme nous l'avons souligné précédemment, l'existence de formes intermédiaires ou associées difficiles à classer est-elle relativement fréquente.

C'est volontairement que nous nous sommes étendus sur les problèmes de diagnostic soulevés par les formes généralisées du réticulosarcome. Ces discussions dépassent sans doute singulièrement le cadre du réticulosarcome amygdalien, mais il était indispensable, croyons-nous, de leur donner une assez large place en raison de leur intérêt indiscutable. Elles nous ont permis, en effet, d'envisager un groupe

d'affections malignes, atteignant électivement les organes lymphoïdes — y compris l'amygdale — et ayant la même tendance que le réticulosarcome à y diffuser leurs lésions. *Dans chaque cas nous avons noté l'existence de formes associées ou intermédiaires difficiles à classer.* Leur parenté est incontestable. Ainsi se trouve démontré une fois de plus, comme l'a écrit Paul Chevallier, « que reste vaine toute classification des maladies basées sur autre chose qu'une étiologie précise ».

TRAITEMENT

Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement du réticulosarcome — et donc du réticulosarcome de l'amygdale — est un des plus décevants qui soient, en raison non seulement de l'insidiosité des signes du début mais surtout de sa tendance rapide à la généralisation. Contrairement à ce qui est la règle en matière de cancer, la précocité du traitement ne suffit donc pas à en assurer l'efficacité.

Chirurgie.

En matière de réticulosarcome, le domaine de la chirurgie est extrêmement restreint. Certains auteurs (Sugarbaker, Yates) estiment cependant que les formes *pures, strictement localisées* à l'amygdale peuvent relever du traitement chirurgical, à condition de le faire suivre d'un traitement radiothérapique.

La radiothérapie.

est le traitement de choix, le seul pratiquement à notre disposition à l'heure actuelle. Ohlsen et Jorgensen ont insisté récemment sur la grande radiosensibilité des réticulosarcomes amygdaliens.

A la *curiethérapie*, on préfère la *roentgenthérapie:* en effet, son utilisation est moins délicate, moins onéreuse, elle permet d'irradier de vastes territoires; de plus, pour JUTRAS, son efficacité est plus grande.

Le traitement de notre malade a été assuré par le service d'électroradiologie de l'hôpital Broussais (Pr DEGREZ). Nous croyons intéressant d'en reproduire ici, à titre d'exemple, les modalités :

Distance focale ..... 35 cm.
Etincelle ..... 200 KV.
Filtre ..... 1 mm. Cu × 1 mm. Al

Du 7 janvier au 14 mars : irradiation des régions cervicales et pharyngées. Celles-ci ont été divisées en quatre champs laryngés : latéral gauche, latéral droit, médian antérieur et médian postérieur que l'on a irradiés alternativement par séances quotidiennes de 200 r. à raison d'un champ tous les jours. La dose totale reçue par chaque champ a donc été de 1.200 r.

Du 17 mars au 13 avril : on a procédé de même sur trois nouveaux champs : sur claviculaires droit antérieur et droit postérieur, sous mental, séances quotidiennes de 250 r. Dose totale : 1.250 r.

Du 22 avril au 14 mai : irradiation des quatre champs axillaires et inguinaux droits et gauches. Le traitement a dû être interrompu en raison de l'apparition d'une leucopénie à 3.200, coexistant avec un léger allongement du temps de coagulation et d'un signe du lacet positif. A cette date, chaque champ n'avait reçu que 750 r.

Que peut-on attendre de la roentgenthérapie ?

Dans les formes généralisées, elle ne constitue qu'un palliatif. L'exemple de notre malade souligne les deux écueils majeurs auxquels elle se heurte : la difficulté de son maniement chez des malades fragiles qui font facilement des accidents d'intolérance et surtout la rapidité avec laquelle les lésions deviennent radiorésistantes : dans notre observation, les résultats, très brillants sur la lésion amygdalienne, ont été à peu près nuls sur les champs irradiés ultérieurement.

Seules en dernier ressort, *les formes localisées* de la maladie peuvent donc bénéficier de cette thérapeutique. On aurait alors intérêt, comme le conseille Jutras, de mettre en œuvre des doses aussi fortes que possible de l'ordre de 4.500 r. pour chaque champ en trois ou quatre semaines.

On peut alors espérer que la fonte en général complète de la lésion amygdalienne soit suivie d'une rémission équivalente à une guérison. *Cet espoir est cependant faible :* dans la majorité des cas — et tous les auteurs sont d'accord sur ce point — la maladie se généralise alors même que la lésion amygdalienne reste guérie.

Chimiothérapie.

Les auteurs anglais et américains ont proposé récemment une nouvelle chimiothérapie des affections néoplasiques par les *composés azotés de l'ypé-*

rite [chlorhydrate de tris - (β-chloro-éthyl) amine et chlorhydrate de méthyl - bis (β-chloro-éthyl) amine]. L'expérimentation de ces composés sur les animaux a montré en effet qu'ils ont une action nucléotoxique, qu'ils inhibent les mitoses cellulaires et que leur effet est comparable à ceux des rayons X. Chez l'homme ces produits ont été surtout utilisés dans la maladie de Hodgkin et les lymphoïdosarcomes. Nous avons essayé ce traitement chez notre malade et le résultat a été assez peu encourageant. L'affection était, il est vrai, généralisée; elle évoluait déjà depuis plusieurs mois. Or les statistiques américaines sont d'accord pour reconnaître que seules les formes localisées, prises au début, peuvent tirer bénéfice de cette thérapeutique. Même dans ce cas l'amélioration ne serait d'ailleurs que transitoire. Il ne semble donc pas que l'utilisation des composés azotés de l'ypérite, produits par ailleurs de maniement dangereux, donne de meilleurs résultats que les rayons X. C'est en tout cas à cette conclusion que sont arrivés M. Justin-Besançon et M^me^ Lamotte-Barillon qui, les premiers en France, ont essayé ce traitement. « Il n'en reste pas moins », comme l'écrit A. Plichet dans un article tout récent consacré à cette question, « que ces recherches sont très encourageantes, car elles permettent d'espérer que des dérivés cytotoxiques synthétiques, peut-être de la même série, pourront devenir bientôt une arme efficace contre le cancer. »

OBSERVATIONS

Obs. I. — (Observation personnelle. Service hospitalier du Pr. Chevallier).

Mme Si... R., âgée de 67 ans, entre dans le service le 24 décembre 1946.

Apparition il y a environ deux mois d'une *dysphagie* progressive avec gêne de plus en plus accusée à l'alimentation. Cette dysphagie s'accompagne depuis une quinzaine de jours d'une *otalgie* bilatérale actuellement assez vive. De plus la malade se plaint de « devenir sourde ». Sa voix est un peu nasonnée.

L'interrogatoire ne relève par ailleurs aucun antécédent digne d'être noté.

Examen : On est en présence d'une malade de petite taille (1 m. 50). Nettement fatiguée. Son état général est médiocre. Poids à l'entrée : 42 kg. 800.

Gorge : Les *deux amygdales palatines* sont hypertrophiées en masse — taille d'une noix environ — leur surface est mamelonnée, bourgeonnante. L'amygdale droite est en outre le siège d'une ulcération de la taille d'une pièce de 1 franc à bords irréguliers et à fond grisâtre. Les tumeurs sont d'une dureté élastique au toucher, peu hémorragiques. L'hémi-voile de chaque côté est envahi. L'examen de l'arrière-bouche est rendu difficile en raison du trismus et de l'extrême rétrécissement de l'isthme du gosier.

L'exploration des différents territoires ganglionnaires révèle : dans la *région cervicale* l'existence d'une *adénopathie sous maxillaire bilatérale* mais plus accentuée

à droite : elle est constituée de ganglions durs, non douloureux, de taille inégale, la plupart distincts les uns des autres. Quelques-uns adhèrent légèrement aux plans superficiels. Sont également hypertrophiés, quoique à un moindre degré, quelques ganglions des groupes parotidiens, jugulo carotidiens, sus claviculaires : ces derniers constituent un amas assez volumineux à droite.

Dans les *creux axillaires* et les *plis inguinaux* des deux côtés on trouve également une pleïade de ganglions durs, non fixés, de la taille d'une noix environ.

Dans le *pli inguinal droit* existe en outre un paquet ganglionnaire indissociable de la taille d'un œuf.

Le reste de l'examen est peu instructif : les téguments et les muqueuses sont normalement colorés. La *rate* n'est ni percutable ni palpable. Cependant le bord inférieur du *foie* nettement accessible à la palpation, déborde de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal, il est régulier, lisse, non douloureux.

Le bord supérieur de l'organe, un peu ptosé, affleure le 7e espace. Par ailleurs, *les bruits du cœur* sont normaux. Tension artérielle : 12 × 9. Les poumons respirent normalement. L'examen radiographique ne met en évidence aucune image d'adénopathie médiastinale. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Un examen du sang donne les résultats suivants : *globules rouges :* 5.472.000 ; hémoglobine : 95 ; valeur globulaire : 0,86 ; Réticulocytes : 0,5 % ; aspect normal des hématies.

Globules blancs : 5.800, dont : poly neutro : 62 % ; éosino : 2 % ; baso : 0,5 % ; lympho : 3 % ; monocytes : 15 %. Autres mononucléaires : 17,5 %.

Plaquettes : 232.000 ; T.C. : 8 minutes (2 tubes) cail-

lot bien rétracté, d'aspect normal. T.S. : 1 minute. Signe du lacet : négatif.

Myélogramme : *Série rouge :* 15 pour 100 blancs dont 6 normoblastes basophiles et 9 normocytes nuclées.

Eléments blancs : Série granulocytaire : 75 % au total dont : 1,5 promyélocytes, 20 myélocytes neutrophiles, 7 métamyélocytes neutrophiles, 43,5 poly neutro 1,5 myélocyte baso, 1,5 polybasophiles. *Agranulocytes :* 25 % au total, dont : *Eléments différenciés :* 24,5 dont 4 lympho, 4,5 monocytes, 2 plasmocytes, 14 mononucléaires. *Eléments indifférenciés :* 0,5 (grand hémoblaste).

Il existe en outre : 3,5 % noyaux libres inidentifiables, 2,5 % ombres de Gumprecht. 12 mégacaryocytes sur toute la lame.

L'examen histologique d'un fragment de l'amygdale droite (Pr. Chevallier) permet de poser le diagnostic de réticulosarcome.

Evolution : le 7 janvier on met en œuvre la roentgenthérapie (Service d'électroradiologie de l'hôpital Broussais, Pr. Desgrez), ses modalités sont consignées au chapitre « Traitement » de ce travail. Cette thérapeutique est poursuivie jusqu'au 15 mai, date à laquelle on juge prudent de l'interrompre en raison de l'apparition d'une leucopénie à 3.200. A ce moment l'oropharynx est presque complètement nettoyé ; seule persiste en arrière du pilier antérieur droit une petite voussure souple, recouverte d'une muqueuse d'aspect normal ; les adénopathies cervicales ont disparu. Par contre le traitement est moins actif sur les territoires irradiés ultérieurement : le volume des masses ganglionnaires axillaires n'a diminué que d'un tiers environ et les adénopathies inguinales n'ont guère été modifiées. En avril les ganglions épitrochléens des deux côtés ont été envahis à leur tour : d'abord durs, isolés, mobiles

ils se fondent rapidement en masses irrégulières de la taille de noix qui déforment progressivement les téguments auxquels elles adhèrent peu à peu.

La température oscille continuellement autour de 38°.

Le 17 mai on remarque que les deux paupières inférieures se tuméfient. Leur éversement énucléé de chaque côté une petite tumeur allongée en forme de croissant (1 cm. 5 × 0 cm. 5). Ces deux tumeurs, d'égal volume, séssiles, ont une couleur rosée ; leur surface est lisse et régulièrement arrondie ; leur consistance est élastique. Elles s'implantent largement sur toute l'étendue de la surface conjonctivale de la paupière.

Quelques jours plus tard apparaissent à la face interne des cuisses des *nodules sous-cutanés* de la taille d'un œuf de pigeon : il y en a deux à gauche et un à droite. La peau à leur niveau est luisante et chaude. Ils sont douloureux au palper ; leur consistance est mollasse. Une ulcération centrale constituée en 5-6 jours donne issue à un liquide épais, crémeux, d'aspect purulent. Le *15 juin* deux nodules semblables apparaissent au niveau de la région trochantérienne droite et à la face postérieure de la partie haute de la jambe droite. Ils évoluent également comme des abcès. La peau à leur niveau reste pigmentée sur une surface de paume de main ; sa coloration est brunâtre. Elle est épaissie et infiltrée à la palpation.

Cependant les tumeurs conjonctivales augmentent de volume : celle de droite éverse la paupière. Sa surface devient irrégulière et se recouvre d'une croutelle jaunâtre. Le *17 juin* un nodule sous-cutané, apparemment semblable aux précédents, apparaît au niveau de l'*arcade sourcilière gauche* ; malgré son allure inflammatoire sa consistance est cependant plus dure et il n'évolue pas vers l'ulcération. Il diminue spontanément de volume au bout d'une semaine sans disparaître cepen-

dant complètement tandis que la peau desquame finement à son niveau.

L'état général de la malade, jusque-là à peu près satisfaisant, commence à décliner. La température continue à osciller assez irrégulièrement autour de 38-38° 5. Les tumeurs conjonctivales atteignent la taille d'une noisette, éversent toutes deux les paupières. Une large ulcération nécrotique est réapparue sur l'amygdale droite à nouveau tuméfiée. Enfin, si les adénopathies cervicales n'ont pas réapparu, les adénopathies axillaires, épitrochléennes et surtout inguino-crurales sont de plus en plus volumineuses. Dans cette dernière région en particulier, les ganglions sont fondus des deux côtés en une masse irrégulière de la taille d'une orange. Leur consistance est ferme mais non dure. Ils adhèrent aux plans profonds et légèrement aux plans superficiels. Cependant la *rate* ni percutable, ni palpable, ne semble pas intéressée par la maladie. On entreprend, sans grand espoir, le *27 juin*, un traitement par l'Ypérite (une injection I.V. de 4 mg. 1/2 par semaine en perfusion rapide avec 250 c.c. de sérum physiologique). Ce traitement est d'ailleurs mal toléré : chaque injection déclanche une poussée fébrile à 39° 5 et des vomissements pendant les deux heures qui suivent. On interrompt cette thérapeutique dès la 3e injection.

Au début d'août le tableau s'aggrave rapidement. La fièvre atteint 39°, de plus en plus irrégulière, et le *17 août* la malade complètement cachectique tombe dans le coma et meurt.

L'AUTOPSIE a pu être pratiquée :

A l'ouverture du ventre on trouve un peu de liquide clair dans le péritoine. Les ganglions mésentériques sont volumineux. *Le foie* a une couleur normale ; il n'existe pas de nodule sur la tranche de section. Peu augmenté de volume mais ptosé il pèse 1 kg. 450. *Rate*

d'aspect normal (poids : 650 gr.). La paroi du *tube digestif* (estomac et intestin) n'est ni épaisse ni infiltrée. Les *ganglions* médiastinaux et en particulier les ganglions latéro-trachéaux droits sont nettement hypertrophiés. Certains ont la taille de grosses noix. La séreuse péricardique est le siège d'un épanchement rosé abondant. Poumons et cœur paraissent cependant normaux. Rien d'intéressant à signaler par ailleurs.

On prélève pour examen histologique une portion de tumeur amygdalienne, une des tumeurs conjonctivales, un ganglion médiastinal, un ganglion mésentérique, et un fragment de foie et de rate.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. *Biopsie amygdale* (25 décembre). Effacement complet de l'architecture lymphoïde de l'organe dont les contours sont difficiles à voir sauf en quelques points limités par un épithélium malpighien qui est presque complètement ulcéré. La coupe a un aspect parfaitement homogène. La tumeur est formée de grosses cellules accolées à gros noyaux. Ces noyaux sont gros, clairs, avec 1 ou 2 points de chromatine. La coloration ne permet pas de voir de nucléoles (Giemsa).

Conclusion : Aspect de réticulo-sarcome.

II. *Biopsie ganglion épitrochléen* (20 avril). *Faible grossissement :* architecture peu modifiée. On constate cependant qu'au niveau de la pulpe les sinus lymphatiques sont largement ouverts et pour la plupart distendus par des cellules libres. La corticale ganglionnaire comporte des centres germinatifs en quantité normale, mais ces centres sont de dimensions très inégales.

Grossissement moyen : il permet de reconnaître :

1°) Des *phénomènes d'hyperplasie* au niveau de certains centres germinatifs, l'hyperplasie portant exclu-

sivement sur le centre du follicule lymphoïde et les cellules mononucléées qui le composent. La surface de section est le triple de celle d'un follicule habituel.

2°) *Les sinus pulpaires* sont distendus par des cellules libres parmi lesquelles il faut citer : des lymphocytes en majeure partie, des éléments mononucléés provenant de la mobilisation de cellules histiocytaires, quelques polynucléaires pour la plupart éosinophiles.

Au fort grossissement : la pulpe ganglionnaire présente des modifications importantes : l'architecture trabéculaire élémentaire a fait place presque partout à une homogénéisation importante. La formule cellulaire est relativement homogène : au sein d'amas lymphocytaires plus ou moins coalescents, se rencontrent de volumineux éléments mononucléés qui paraissent être les intermédiaires entre les cellules normales, pour la plupart en voie de mobilisation, et des formes plus volumineuses encore, franchement tumorales celles-ci, et par leurs caractères cytologiques (rapport nucléoplasmatique très faible, cytoplasme pulvérulent, irrégularité des contours) et par leur caractère prolifératif (mitoses directes ou indirectes en quantité notable). Il n'existe pas de fibres de réticuline nettement visibles après imprégnation argentique.

III. *Examen histologique des fragments de tumeur ou d'organes prélevés à l'autopsie.*

Ganglion médiastinal. Disparition complète de l'architecture ganglionnaire normale, remplacée par un tissu tumoral manifestement formé par les éléments histiocytaires présentant d'une façon très fréquente des mitoses et des figures de division nucléaire directe. C'est l'aspect d'un réticulosarcome très peu différencié.

Tumeur conjonctivale. Sa structure est compacte. Le nodule tumoral est parcouru par de nombreux capillaires. Aspect en tous points semblable à la tumeur

amygdalienne. Il s'agit bien ici d'une formation métastatique comme en témoigne l'injection des lymphatiques avoisinants par des cellules tumorales.

Foie : Malgré la nécrose cadavérique assez avancée on peut retenir les caractères suivants :

1°) Ebauche très discrète de cirrhose périportale à type pénicillé ;

2°) Infiltrat inflammatoire au niveau des espaces portes.

3°) Le caractère le plus particulier est l'existence au niveau du système Kupférien de nombreux aspects d'hypertrophie et de mobilisation des cellules dont les formes libres occupent l'intérieur des sinusoïdes mêlées à d'abondants polynucléaires parmi lesquels un nombre notable d'éosinophiles.

Rate : Fortement cadavérisée. Lecture de la coupe gênée par la présence de dérivés hémoglobiniques pulvérulents. Cependant la texture générale paraît peu modifiée : les corpuscules de Malpighi, en nombre sensiblement normal, sont anatomiquement bien constitués. On note simplement une distension assez nette des sinus par les cellules libres qui sont pour la plupart des éléments mononucléés sans caractères tumoraux évidents.

Discussion. Il convient de souligner l'aspect peu différent de deux ganglions examinés : dans le *ganglion épitrochléen* prélevé par biopsie, le processus est plus hyperplasique que néoplasique puisqu'il n'a guère modifié l'architecture générale. Au contraire l'aspect est franchement celui d'un réticulosarcome au niveau du *ganglion médiastinal* prélevé à l'autopsie comme en témoignent la disparition complète de l'architecture normale, les monstruosités cellulaires et les fréquentes figures de division amitotiques.

Le foie et la rate ne semblent participer à l'affection que dans un sens réactionnel.

EXAMENS DU SANG

DATE DE L'EXAMEN	31/12/46	17/4/47	15/5/47	2/7/47	15/7/47
Globules rouges :					
Nombre	5.472.000	3.816.000	4.048.000	3.576.000	3.070.000
Hémoglobine	95	70	60	70	60
V. globulaire	0,86	0,41	0,74	0,99	0,97
Réticulocytes	0,5 %	0,5 %	3 %	0,5 %	1 %
Morphologie	normale	aniso-micro-normocytose diminution du diamètre moyen	*id.*	*id.*	*id.*
Hématies nucléées	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Globules blancs :					
Nombre	5.800	5.400	3.200	4.200	4.400
Formule : Poly neutro . .	62	68,5	72	69	71,5
» baso . .	0,5	1	0	0,5	1,5
» éosino . .	2,	2	1	2	0,5
Lymphocytes	3	4	3	1	2
Monocytes	15	14	14,5	16,5	14,5
Mononuclaires	17,5	10,5	9,5	11	10

Deux myélogrammes pratiqués le 17 avril et le 15 juillet 1947 ont donné des résultats pratiquement identiques à ceux du myélogramme du 31 décembre 1946 dont nous avons donné le détail.

Obs II. — (Obs. n° 2, thèse Adam. Paris 1934.)

M. R. A., âgé de 68 ans, vient le 27 février 1927 à la consultation du centre anticancéreux de la banlieue parisienne, pour une *tumeur de l'amygdale droite*, apparue, aux dires du malade, il y a quatre semaines. Il se plaint d'être gêné pour avaler. Sa voix est nasonnée.

L'examen montre, partant de l'*amygdale droite* et atteignant le voile du palais une *grosse tumeur* bombant dans la cavité buccale. Elle dépasse largement la ligne médiane refoulant la luette à gauche, de 2 cm. environ. Au niveau de son bord gauche et inférieur on aperçoit une ulcération due à l'électro-coagulation pratiquée par un médecin traitant. La tumeur a une coloration rouge violacée ; à la palpation elle est d'une consistance élastique un peu dure. En dehors de la tuméfaction amygdalienne on constate de *grosses masses ganglionnaires cervicales* dont les deux principales se trouvent à cheval sur le sterno-cleido-mastoïdien *droit*. Ce sont des ganglions fermes, de consistance uniforme, soudés en une seule masse. La peau qui les recouvre est d'aspect normal, sa mobilité est parfaitement conservée. En outre : sous la lobule de l'oreille droite on sent un ganglion moins dur, de consistance plutôt empâtée ; sous l'angle droit du maxillaire inférieur un ganglion ayant le volume d'une amande ; enfin tout le long du rebord inférieur du maxillaire inférieur existent des ganglions plus petits. Dans les *creux axillaires*, il y a une pleïade de ganglions durs, non fixés, roulant sur le gril costal; ils sont plus nombreux à gauche. Dans

les *plis de l'aine* existent des adénopathies identiques.

L'examen général ne révèle aucune lésion organique : de même on ne trouve dans les antécédents aucun fait d'intérêt particulier.

Examen du sang : globules rouges 4.150.000; globules blancs, 17.000.

Equilibre leucocytaire : Polynucléaires neutrophiles, 38 % ; Mononucléaires granuleux, 4 % ; Mononucléaires non granuleux, 4 % ; Lymphocytes, 2 % ; *Monocytes, 52 %.*

Un traitement radiumthérapique par application d'un appareil du côté droit du cou (du 2 au 11 mars) fait considérablement diminuer le volume de la tumeur amygdalienne, de même que celui des ganglions de la région carotidienne droite qui, de la taille d'une amande, sont parfaitement mobiles. Le *13 mars* on institue la roentgenthérapie sur les régions inguinales et les régions axillaires. 3.000 R. Solomon sur chaque région par séances journalières de 500 R. Le *26 mars* le malade sort du service. Localement il est très amélioré. Depuis le malade a été perdu de vue.

Histologie. — *La Biopsie faite sur l'amygdale* montre l'aspect d'un réticulosarcome faiblement différencié. Sous un épithélium en réaction hyperacanthosique intense, présence d'un tissu très cellulaire qui remplace toute l'architecture lymphoïde de l'amygdale.

On distingue *les noyaux* très nombreux, tassés les uns contre les autres, présentant différentes formes : ronde, ovalaire, échancrée, etc..., c'est une véritable culture de noyaux. La membrane nucléaire est mince mais évidente. La chromatine est concentrée près de la membrane nucléaire ; elle est finement granuleuse, à granules de différentes dimensions, parfois on y distingue quelques courts filaments chromatiniens. Dans

la majorité des noyaux, on peut mettre en évidence l'existence d'un nucléole rond et acidophile. Le *protoplasme,* très réduit est neutrophile, irrégulier, sans aucune limite cellulaire, les mitoses sont assez nombreuses.

On remarque entre les cellules tumorales la présence de quelques cellules de la lignée conjonctive ronde. Ce sont les lymphocytes qui prédominent comme nombre mais on trouve aussi des plasmocytes et quelques rares macrophages.

La substance collagène intercellulaire est très réduite et même à peu près inexistante. Par contre, on trouve un *réseau de fibres de réticuline,* bien développé. Ce sont des fibrilles réticulaires très fines sinueuses qui se font chemin entre les noyaux ; d'autres fois elles entourent en un cercle de petites plages de noyaux. Elles s'anastomosent entre elles, formant un vaste réseau sur toute l'étendue de la tumeur.

Obs. III. — (MM. Fiessinger, Albeaux-Fernet et Mme C.-M. Laur. Société française d'hématologie. — Séance du 6 mars 1939.)

Mme Rub.., 59 ans, est hospitalisée le 31 janvier 1938 : elle se plaint d'un amaigrissement considérable et d'une grande fatigue. L'aspect squelettique de la malade et la pâleur de son teint frappent dès le premier abord. La température est élevée à 39° ; les urines sont rares (500 c.c.) ; elles ne contiennent ni sucre, ni albumine. L'aspect anémique des téguments et l'exploration des organes hématopoïétiques orientent vers le diagnostic d'une affection hématologique.

Examen : Rate facilement accessible au palper, son pôle inférieur descend à 5 cm. à gauche de la ligne médiane jusqu'à la crête iliaque. Elle est indolore, de consistance plutôt molle et mobile avec la respiration.

Le *foie* déborde de 4 cm. le rebord costal ; il mesure 14 cm. sur la ligne mamelonnaire ; il est dur, indolore et lisse. D'autre part, il existe des *adénopathies :* dans les aines et dans les aisselles ce sont des petites masses de la grosseur d'une fève ; dans la région sous occipitale droite, c'est une véritable petite tumeur de la dimension d'une noisette ; derrière le sterno-cleido-mastoïdien gauche, ce sont 5 à 6 petits grains de plomb, échelonnés les uns au-dessous des autres. Toutes ces adénopathies sont dures, mobiles et légèrement sensibles.

L'examen somatique ne relève par ailleurs aucun autre signe anormal.

Examen du sang : Anémie à 2.260.000 avec anisocytose et poïkilocytose. Leucopénie à 1.200. Poly-neutro, 38 % ; Grands monos, 1 % ; Moyens monos, 26 % ; Lympho, 25 % ; Myélo-neutro, 6 % ; Métamyélo, 2 % ; Normoblastes, 1 %.

Myélogramme : Polynucléaire neutrophiles : 4; Métamylocytes, 10 ; Myélocytes neutrophiles, 34 ; Myélocytes éosinophiles, 3; promyélocytes, 6 ; lymphocytes, 1 ; moyens mononucléaires, 3 ; cellules indifférenciées avec protoplasme, 6 ; *cellules à noyaux sans protoplasme, 34.*

Série rouge : Normoblastes acidophiles, 3 ; normoblastes ortho, 14 ; mégaloblastes, 1.

Les cellules à noyaux sans protoplasme sont très fortement colorées, à chromatine dense, avec un nucléole foncé et 3 ou 4 clairs. Leur volume varie entre 7 et 10 à 12 u. On le retrouve sur le splénogramme.

Splénogramme : Polynucléaires neutrophiles, 4 ; grands mononucléaires, 1 ; moyens mononucléaires, 34 ; lymphocytes, 6 ; grosses cellules vacuolaires, 7 ; *petites cellules vacuolaires, 48 ;* et 2 monoblastes pour 100 globules blancs.

On constate la prédominance de cellules à noyau

vacuolaire de la taille du noyau des moyens mononucléaires. Parfois ces cellules ont un mince halo de protoplasme parsemé de grains azur comme les moyens mononucléaires ; mais de trop grosses vacuoles, un réseau chromatinien lâche et 2 ou 3 nucléoles foncés et compacts différencient ces noyaux de ceux des mononucléaires adultes habituels.

Le diagnostic reste hésitant ; la température oscille entre 38° 5 et 39°. Le *9 février 1938 :* apparaît sur l'amygdale droite une ulcération rougeâtre à bords nets, à fond grisâtre nécrosé. Cette ulcération, d'abord superficielle et de la taille d'une pièce de 50 centimes, creuse très rapidement en profondeur délimitant en quelques jours un véritable cratère blanchâtre, nullement pseudomembraneux ou sanieux ou purulent, mais simplement nécrotique. En 6 jours elle s'est enfoncée de 3 à 5 mm. et occupe en surface presque la moitié de l'amygdale. Il n'existe aucune adénopathie sous maxillaire, jugale, sous mentonnière ou cervicale satellite.

L'examen bactériologique ne peut mettre en évidence de spirochètes, mais montre une flore microbienne variée avec prédominance de staphylocoques et quelques grosses levures filamenteuses.

Le 17 février l'ulcération a complètement détruit l'amygdale et semble avoir perforé la paroi musculaire du pharynx. On envisage l'opportunité de pratiquer une ligature préventive de la carotide externe pour éviter son ulcération ; le chirurgien consulté refuse de la pratiquer.

On tente sans succès un traitement antisyphilitique sur la constatation d'un B. W. positif dans le sang : l'ulcération n'en continue pas moins à s'étendre ; elle perfore le pilier droit et gagne le voile du palais. Le *18 mars* sur un frottis de ponction splénique coloré par la méthode de Feulgen on constate que les noyaux des

cellules sans protoplasme qui étaient intensément colorés par la méthode de Tribondeau ont en fait un réseau chromatinien lâche au travers duquel le fond est nettement visible ; ils contiennent 2 à 4 nucléoles semi-transparentes.

Fin mars on découvre en dedans du rebord du maxillaire inférieur un petit nodule dur et mobile qui grossit jusqu'à atteindre en quelques jours le volume d'une petite cerise. Il prend une teinte rouge rubis et sur sa surface la peau très amincie desquame formant une petite colerette à la tumeur. On enlève chirurgicalement cette petite masse et le professeur Leroux auquel sont soumises les coupes confirme le diagnostic de *lymphoréticulosarcome.*

La radiothérapie (2 séances par semaine) n'entraîne aucune amélioration et le *14 avril* la température dépasse 39° : et la malade, absolument cachectique, tombe dans le coma et meurt le soir même.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Histologie. — Deux biopsies ont permis de porter le diagnostic de lymphoréticulosarcome.

1° *Biopsie d'un ganglion inguinal gauche :* Toute la masse du ganglion est envahie par une infiltration de cellules à protoplasme arrondi ou étiré dont le noyau, de dimensions variables, peut être chargé de grains de chromatine et de vacuoles. Les figures de karyokinèse sont fréquentes. Absence de toute charpente fibreuse.

2° *Biopsie de la petite tumeur du rebord maxillaire :* Au-dessous d'un épithélium normal, on découvre une lésion tumorale, fortement irriguée par des capillaires dilatés, dont le tissu de charpente est formé de cellules plus ou moins volumineuses, plus ou moins allongées, qui reproduisent exactement le même aspect que celui du ganglion inguinal.

Au point de vue hématologique : Pendant les deux mois et demi que dura l'évolution, l'*anémie* s'est maintenue constamment entre 1 et 2 millions avec des réactions normoblastiques passagères (1 à 5 %). Les auteurs soulignent l'importance de la *leucopénie* et le fait qu'elle subit de surprenantes oscillations passant de quelques jours de 700 à 3.500 ou 3.800. Cette leucopénie coexiste avec une diminution relative du nombre des polynucléaires qui oscille entre 22 et 49 % tandis que la prédominance appartient aux lymphocytes et aux moyens mononucléaires.

L'analyse de cette observation a été envisagée au chapitre « Formes cliniques ».

Obs IV. — (Bassal L. Pratique Médicale Française, 1932, p. 149.)

Femme de 67 ans consulte pour une tumeur ulcérée de l'amygdale gauche s'étendant à la base de la langue et aux piliers. Il existe en outre à droite une petite ulcération du pôle inférieur de l'amygdale. Adénopathies sus claviculaires, axillaires et inguinales.

Histologie. — *Amygdale :* Modification complète de la structure de la glande. Disparition des follicules lymphatiques remplacés par une nappe uniforme de cellules. Cette masse cellulaire atteint d'une part l'épithélium qui est détruit sur une certaine étendue, et d'autre part s'enfonce dans la profondeur dissociant les fibres musculaires des piliers.

Les éléments qui constituent le tissu tumoral sont de deux ordres : 1° de *rares lymphocytes*, dispersés ; 2° des *éléments plus volumineux* qui constituent la masse du néoplasme. Ces éléments se présentent sous deux aspects : *a*) étroitement serrés sans limites nettes, ils forment des *plages syncitiales* à protoplasme finement granuleux légèrement basophile ; *b*) plus espacés

ils montrent une aire protoplasmique irrégulière avec des prolongements souvent effilés qui s'*anastomose nt avec les cellules voisines*. Les noyaux de ces cellules sont volumineux, ovalaires, d'aspect clair. Chromatine en poussière. On y voit généralement 2 nucléoles. Ces divers éléments sont logés dans les mailles d'un *fin réticulum* que met en évidence l'imprégnation argentique.

Ganglion (inguinal). Structure également bouleversée. On ne voit qu'une nappe uniforme de cellules parcourue par les travées et les fibrilles constituant la charpente conjonctive du ganglion. Ce sont de grandes cellules à noyau volumineux et clair semblable à celui des cellules de la tumeur amygdalienne. Le *corps cellulaire par contre, présente de notables différences d'aspect :* l'aire protoplasmique est assez étendue, très finement granuleuse ; les éléments, de forme polyédrique, sans avoir de limites nettes, paraissent isolés les uns des autres. On ne voit ni plages syncitiales, ni cellules anatomosées. L'aspect général est plutôt épithéloïde, mais il n'est pas rare de rencontrer par endroit des éléments dont le protoplasme est plus ou moins finement vacuolisé (*type macrophage*).

Nous avons retenu cette observation malgré le peu de renseignements cliniques qui l'accompagnent en raison de son intérêt incontestable du point de vue anatomopathologique. Elle est en effet un très bel exemple d'association de lésions de type histologique différent chez un même malade.

CONCLUSIONS

1° Le réticulosarcome de l'amygdale est une affection rare dont le maximum de fréquence se situe entre cinquante et soixante ans.

2° La tumeur se développe aux dépens des grandes cellules claires non lymphocytaires du tissu lymphoïde. Ces cellules sont des histiocytes appelés, peut-être à tort, cellules réticulaires. Dans la terminologie actuelle c'est donc un réticulosarcome.

3° L'aspect local est ordinairement celui d'une tumeur maligne de l'amygdale. Un caractère mérite cependant d'être souligné : *la lésion est peu ou pas hémorragique.*

4° La généralisation est toujours extrêmement rapide. Elle existe souvent dès le premier examen. Elle intéresse essentiellement les tissus et organes lymphoïdes : le tableau est alors celui d'une maladie de système : *la réticulosarcomatose lymphoïde.*

L'intervention d'un agent pathogène rapidement diffusible, à affinité élective pour le tissu lymphoïde, pourrait expliquer de tels faits. La lésion amygdalienne aurait alors la valeur d'un *chancre d'inoculation.*

L'extension aux organes ou tissus extra-lymphoïdes est toujours plus tardive. Des localisations cutanées ou muqueuses ne sont pas exceptionnelles.

5° *La formule sanguine* n'est pas caractéristique. Une lymphocytopénie nette semble être le signe le plus constant. Parfois, surtout à la fin de l'évolution, le sang est leucosique, envahi par des mononucléaires clairs.

6° Lorsque la maladie est généralisée, c'est le diagnostic de toutes les lymphadénies qui se pose. Il ne peut se faire avec précision que par la *biopsie* et la *ponction*. Cette dernière méthode est en mesure de fournir des renseignements décisifs.

7° Le réticulosarcome de l'amygdale est très radiosensible mais les rechutes sont généralement rapides. L'affection n'est pas aiguë mais a une grande malignité.

8° L'essai tout récent d'une nouvelle chimiothérapie par les composés azotés de l'ypérite ne semble pas donner de meilleurs résultats que la radiothérapie.

Vu : *le Doyen*,
L. BINET.

Vu : *le Président de Thèse*,
P. HARVIER.

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARAILLE.

BIBLIOGRAPHIE

ADAM (Eugène). — Etude anatomo-clinique du réticulosarcome des ganglions lympathiques et de l'amygdale. (*Thèse Paris*, 1934.)

ALBAHARY (G.). — Indications, techniques et résultats de la ponction ganglionnaire. (*Sang*, 1942-1943, n° 5.)

ALBOT (G.) et WEILL (I.). — Les réticulosarcomes. (*Nutrition*, 1938, t. VIII, n° 1, pp. 37-73.)

ARDOIN. — Tumeurs malignes de l'amygdale. Essai de classification histopathologique. (*Annales Oto-Lar.*, juillet 1935, 2, pp. 725-773.)

ARESU et SCALABRINO. — Iperplasie et sarcomatosi delle ghiandole linfatiche. (*Tumori*, XIII, 307 et 403, 1927.)

AUBERT (L.). — Contribution à l'étude des tumeurs malignes du tissu lymphopoïétique et du système réticulo-endothélial dans leurs localisations ganglionnaires et amygdaliennes. (*Thèse Lyon*, 1936-1937, n° 34.)

AUBERTIN (Ch.). — Leucosarcomatose in *Encycl. Méd. Chirurg.* Organes hématopoïétiques, 13.017.

BASSAL. — Réticulo-endothéliome malin de l'amygdale et des ganglions lymphatiques. (*Pratique Médicale Française*, 1932, p. 149.)

BELOT, NATHAM et CAILLAU. — Traitement radiothérapique des lymphosarcomes. (*Journ. Radiol.*, juillet 1925.)

BENECKE (E.). — Sur le réticulosarcome. (*Virch. Arch.*, 1932, t. CCLXXXVI, p. 693.)

BESSIS. — Contribution à l'étude cytologique du réticulosarcome. (*Le Sang*, t. XVII, n° 1, pp. 7-33.)

CAZAL (P.). — Un nouvel aspect de la médecine tissulaire ; les réticulopathies et le système réticulo-histiocytaire. (Paris, Vigot, édit., 1942.)

— La réticulose histio-monocytaire. (Paris, Masson, édit., 1946.)

CHARAGNON, GIGNOUX et MOINDROT. — Sarcome de l'amygdale. (*Annales Oto-Laryng.*, p. 420, 1939.)

CHEVALLIER (P.). — Sur le système prétendu réticulo-endothélial. (*Semaine des Hôp.*, n° 44, nov. 1947, pp. 2.662-2.666.)

DI-VESTEA, VIGI, CARNEVALE, RICI et PIAZZA MISSORICI. — Tumeurs malignes de l'amygdale palatine. (*Rapport Société It. Laryng.*, déc. 1931.)

DOMINICI et RIBADEAU-DUMAS. — Révision du lymphosarcome. (*Soc. Biol.*, 4 et 25 juillet 1908, vol. LXIV et LXV, pp. 37 et 208.)

DRUCKER. — Contribution à l'étude du cancer de l'amygdale, (Vire, 1939, 69 p., Paris, *Th. Médecine*, 1939.)

DUCLION. — Contribution à l'étude du lymphosarcome et de la tuberculose hypertrophique méconnue des ganglions lymphatiques. (*Thèse Bordeaux*, 1896.)

DUCUING (J. et L.). — Tumeurs malignes de l'amygdale palatine. (*Annales O. R. L.*, 1935, 1, pp. 20-75.)

FERRATA (A.) et STORTI (E.). — Le Malattie del sangue. (*Soc. Edit. Libraria*, Milan, 1946.)

FIRKET (J.). — Contribution à l'étude des sarcomes lymphoïdes. (*Strasbourg Médical*, 20 mai 1929, 89, n° 10.)

GHON (A.) et ROMAN (B.). — Sur le lymphosarcome (*Frank. Zeit. f. Pathol.*, 1916, t. XIX, f. 1, n° 2, pp. 1 à 138.)

GORDON (B.), NEW et CHILDREY (H.). — Tumors of the tonsil and pharynx. (*Archiv. of Otol.-Lar.*, Chicago, déc. 1931, 14, n° 6, p. 699.)

GOORMAGHTIG. — Contribution à l'étude de la prolifération maligne du tissu réticulo-endothélial des ganglions lymphatiques. (*C. R. Soc. Biologie*, 1924, vol. XCII, p. 457, et *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 18 décembre 1926, t. VI, 5e série, n° 11.)

GRACIUN (E.-C.) et URSU (Al.). — Réticulosarcome des ganglions lymphatiques. (*Bull. Assoc. Franç. Et. Cancer*, 18 décembre 1933, t. XXII, p. 711.)

GUÉRIN (M.). — Recherches expérimentales sur les leucémies et les tumeurs du système réticulo-endothélial. (*Revue d'Hématologie*, t. 2, n° 1, 1947, pp. 13-36.) (Bibliographie importante).

HENNEBERT (P.). — Lymphosarcome de l'amygdale. (*Soc. Bruxelles O. R. L.*, 30 novembre 1932.)

KÜNDRAT. — La lymphosarcomatose. (*Wien. Kin. Woch.*, 1893,

t. VI, n°s 11-12 et 13, pp. 211, 234 et 292.)

LION et PERNET. — De la leucémie à mononucléaires clairs. (*Arch. Mal. Cœur,* avril 1927, n° 4.)

MÉNÉTRIER. — Le cancer in *Traité de Médecine,* de Carnot et Lereboullet.

MOSINGER (M.). — Le cancer in *Précis de Pathologie Médicale,* t. VII, Masson, édit., Paris, 1946.

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. (*Sang,* 1934, t. VIII, n° 8, p. 892.)

OHLSEN (S.) et JORGENSEN (A.). — Réticulosarcome et réticulo-endothéliosarcome des amygdales et du rhino-pharynx. (*Nordisk Med. Hosp.,* 23 mars 1940, t. V, n° 12, p. 555.)

PLICHET (A.). — Le traitement de certaines affections néoplasiques par les composés azotés de l'ypérite ou gaz moutarde. (*Presse Médicale,* n° 52, 6 septembre 1947, p. 587.) (Bibliographie américaine importante).

POUJOL. — Un cas de tumeur primitive des ganglions lymphatiques d'origine réticulo-endothéliale. (*Bull. Associat. fr. p. et. du Cancer,* juillet 1927, p. 627.)

POUMAILLOUX. — Pathologie du système réticulo-endothélial in *Encycl. Méd. Chirurg.* Organes hématopoïétiques, 13.034 A-E.

— Tumeurs primitives des ganglions, in *Encycl. Med. Chirurg.* Organes hématopoïétiques, 13.033, pp. 1-15.

PROBY. — Réaction inflammatoire pseudo-tumorale de l'amygdale. (*Lyon Médical,* 1932, n° 11.)

REBATTU, GIRAUD, MOUNIER et GIGNOUX. — Sarcome de l'amygdale et tuberculose pulmonaire. (*Soc. O. R. L. Lyon,* séance mai 1936.)

ROSSI (G.). — Linfosarcomatosi diffusa ad inizio tousillare. (*Ot. Rin. Laryng. Ital.,* Bologne, déc. 1937, 7, n° 6, pp. 525-540.)

ROULET (F.). — Le réticulosarcome primitif des ganglions lymphatiques. (*Virch. Arch.,* 1930, t. CCLXXVII, f. 1, p. 15.)

— Nouvelles contributions à la connaissance des réticulosarcomes des ganglions et autres organes lymphoïdes. (*Virch. Arch.,* 1932.) (8 observations).

SABRAZES. — Histogénèse et diagnostic du lymphosarcome (*Journ. Méd. Français,* 1928, p. 24.)

SALZBERGER (M.) et GMELIN (M.). — Lymphosarcomes des amygdales. Opération. (*Heil. V. Monat Ohrenheilk. n. Laryng.*, 1928, f. 4, p. 464.)

SCHMINKE. — Uber lympho epitheliale geschwülste. (*Beit. z. Pathol. Anat. n. z. Allg. Pathol.*, t. LXVIII, 1920.)

SCHULZ (W.). — Die Drüsenpunktionals diagnostisches Hilfmittcl. (*Zschr. Klin. Med.*, 1er juillet 1942, t. CXLI, n° 1, pp. 10-19.)

SIRTORI (C.). — La Malattie delle linfoghiandole e del midollo osseo. (*Tumori*, Anno XXX, 1944.)

STERNBERG (C.). — A propos de la leucosarcomatose. (*Wien. Klin. Woch.*, 1908, t. XXI, p. 475 ; 1925, t. XXXVIII, n° 1.)

STRUNGE (T.). — La ponction des ganglions. Une description cytologique contrôlée par la clinique. (*Thèse Copenhague*, 1944.)

SUGARBAKER (E.-D.) and CRAVER (L.-F.). — Lymphosarcoma. A study of 196 cases with biopsy. (*J. A. M. A.*, 1940, 115, pp. 17-23 et pp. 112-117.)

TAJAN. — T. malignes de ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse d'origine réticulo-endothéliale. (*Thèse Toulouse*, 1938, n° 28.)

TUCI (Z.) et TONELLI (L.). — Sulle forme di collisione del réticulosarcoma et del linfosarcoma. (*Arch. « de Vecchi » per An. pat. e. Med. Clin.*, Florence, juin-août 1942, 4, n° 2.)

VARADI (St.). — Réticulosarcome leucémique. (*Sang*, 1939, t. XIII, n° 1, pp. 1 à 20.)

WEIL (P.-E.), PERLES (S.) et FOUREST. — Un cas de réticulosarcome leucémique. (*Sang*, 1939, n° 9, p. 937.)

WEIL (P.-E.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques in *Précis Pathologie Médicale*, t. VII, Masson, édit., 1946.

Imprimerie de Persan-Beaumont 80, avenue Wilson, Persan (S.-et-O.).
25.914 — Dépôt légal 1-1948